

Türk Preis 2013, Dr. Tamara Girbl

Die Pathophysiologie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) wird nach heutigem Wissenstand maßgeblich von der Wechselwirkung der Leukämiezellen mit dem Tumormikromilieu in den lymphatischen Organen beeinflusst. So wird angenommen, dass CD40 Ligand (CD40L) exprimierende CD4⁺ T Zellen in den Lymphknoten mit CLL Zellen interagieren und dadurch die Aktivierung und darauffolgende Proliferation der CLL Zellen fördern. Dazu müssen sich CLL Zellen im Lymphknoten in unmittelbarer Nähe zu CD40L+CD4⁺ T Zellen positionieren. In unserem Projekt haben wir die molekularen Mechanismen bestimmt, die es CLL Zellen ermöglichen sich im Lymphknotengewebe fortzubewegen und sich neben aktivierenden CD40L+/CD4⁺ T Zellen festzusetzen. Unsere Studie¹ zeigt erstmals, dass das Chemokin CCL21 die aktive Migration von unstimulierten CLL Zellen auf Hyaluronsäure (HA) im Lymphknoten induziert. Die CD40L-vermittelte Aktivierung der CLL Zellen verursacht jedoch eine starke CD44-abhängige Adhäsion auf HA, welche der CLL Zellmigration auf HA/CCL21 entgegenwirkt. Diese Adhäsion wird durch spezielle CD44v6 Isoformen mit besonderen N-Glycosylierungsmustern vermittelt, die nach CD40L-Aktivierung an der CLL Zelloberfläche exprimiert werden. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass CD40L-abhängige T Zell-Signale migrierende CLL Zellen im Lymphknoten durch das Induzieren hoch avider CD44-HA Adhäsionen „anhalten“ können, um die Übertragung von Proliferations- und Überlebenssignalen an die CLL Zellen zu ermöglichen. Die Unterbrechung dieser CD44-HA vermittelten CLL Zell-Interaktionen mit dem lymphatischen Mikromilieu könnte daher eine neue, vielversprechende therapeutische Intervention darstellen.

1. Girbl T, Hinterseer E, Grossinger EM, Asslaber D, Oberascher K, Weiss L, Hauser-Kronberger C, Neureiter D, Kerschbaum H, Naor D, Alon R, Greil R, Hartmann TN. CD40-mediated activation of chronic lymphocytic leukemia cells promotes their CD44-dependent adhesion to hyaluronan and restricts CCL21-induced motility. *Cancer Res* 2013;73:p 561-570.