

## Zusammenfassung

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist ein indolentes Lymphom, welches in 2-10 % der Fälle in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom transformieren kann. Diese als Richter Syndrom (RS) definierte aggressive Form der CLL bedeutet für den Patienten eine sehr schlechte Prognose. An der RS Transformation involvierte Mutationen betreffen *TP53*, *CDKN2A* oder *c-MYC*. Allerdings lassen sich nicht alle RS Fälle diesen Mutationen zuordnen und auch die transformierenden Mechanismen sind noch nicht entschlüsselt.

Da CLL B Zellen sehr von B Zell Rezeptor (BZR) vermittelten Überlebenssignalen abhängig sind, wurde die Auswirkung eines konstitutiv aktiven AKTs (AKT-CA), welches ein wichtiges Signalmolekül in BZR Signalwegen ist, in einem murinen CLL Hintergrund (E $\mu$ -TCL-1) untersucht (TCA und die TC $\gamma$ 1A Mauslinie). Es konnte nicht nur ein Zusammenhang zwischen risikobehafteten Mutationen und erhöhten pAKT Leveln in CLL Patienten gefunden werden, sondern vor allem, dass die AKT Aktivierung in CLL zu einer Richter Transformation in der Maus führt. Des weiteren genügte eine kleine Population von AKT-CA exprimierenden Zellen um RS hervorzurufen, was darauf schließen lässt, dass diese Subpopulation die anderen CLL Zellen überwuchert.

Außerdem wurde in 12,5 % der RS Patienten eine erhöhte AKT Aktivierung festgestellt, was unsere Beobachtungen in der Maus unterstützt, dass dieses Überlebenssignal in CLL Zellen eine Progression der Krankheit verursacht. In zukünftigen Studien wird das neue RS Mausmodell helfen, die molekularen Mechanismen die zur Transformation führen, zu entschlüsseln. Erste Ergebnisse zeigen, dass die AKT Wirkung über GSK-3 $\beta$  Inhibierung und anschließende c-Myc und/oder Mcl-1 Stabilisierung vermittelt wird und so zu Überlebens- und Proliferationsvorteilen führt. AKT Aktivierung kann zu genomischer Instabilität und folglich zu neuen Mutationen führen, die wiederum transformierende Ereignisse innerhalb der Zelle auslösen können.

Um letztendlich neue Behandlungen für RS Patienten mit vermehrter Phosphorylierung von AKT zu finden, sind Modelle wie die TCA und die TC $\gamma$ 1A Mauslinie

essentiell um Therapien vorab zu testen. Zukünftig könnten pAKT Färbungen als prognostische Mittel eingesetzt werden, um für RS Patienten mit erhöhtem pAKT zugeschnittene und effektive Therapien, unter anderem mit AKT-Inhibitoren, zu finden.

Zusammengefasst hat diese Studie eine entscheidende Rolle der AKT Aktivierung in der RS Transformation aufgedeckt und das erste Mausmodell für Richter Syndrom etabliert.