

Zelllinien als Modelle in der Tumorforschung

Stefan Nagel, Hilmar Quentmeier, Hans G. Drexler

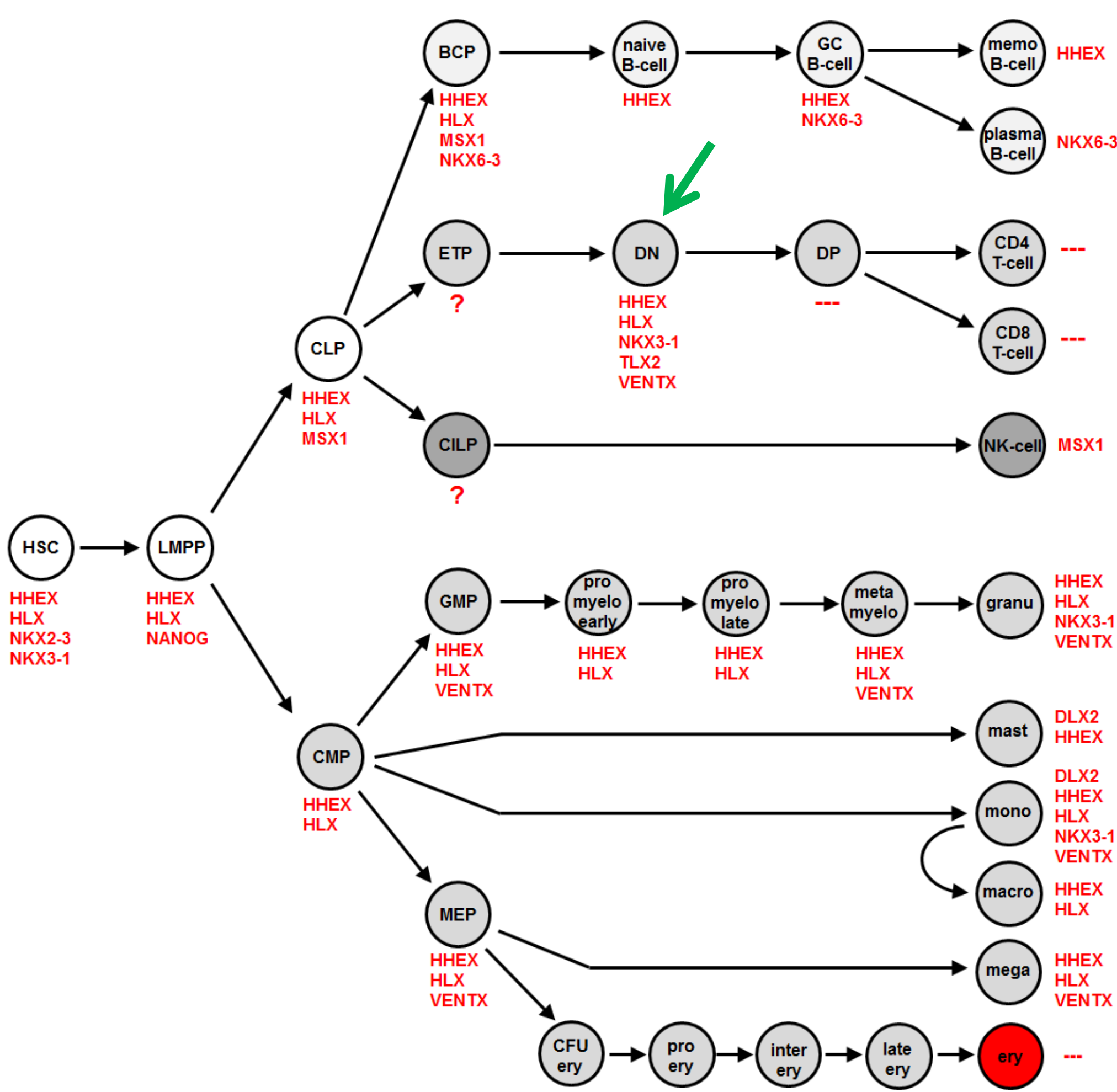
Motivation

- Tumor-Zelllinien sind geeignete Modelle zur Analyse vieler Tumorcharakteristika
- Aberrante Expression von Entwicklungsgenen dereguliert Differenzierung und Wachstum
- Tumorevolution erzeugt heterogene Subklone

1. Normale und aberrante Aktivität von NK-Homeoboxgenen in hämatopoetischen Zellen

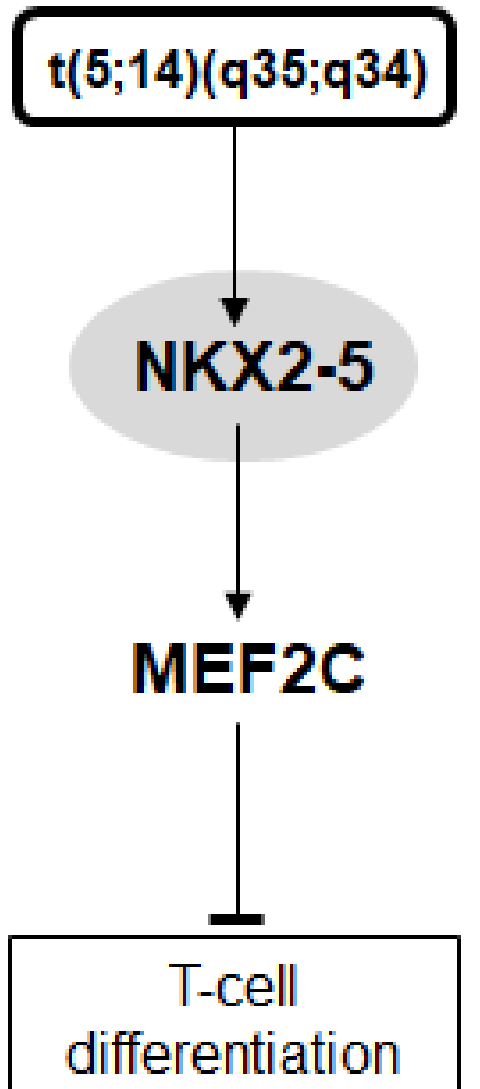
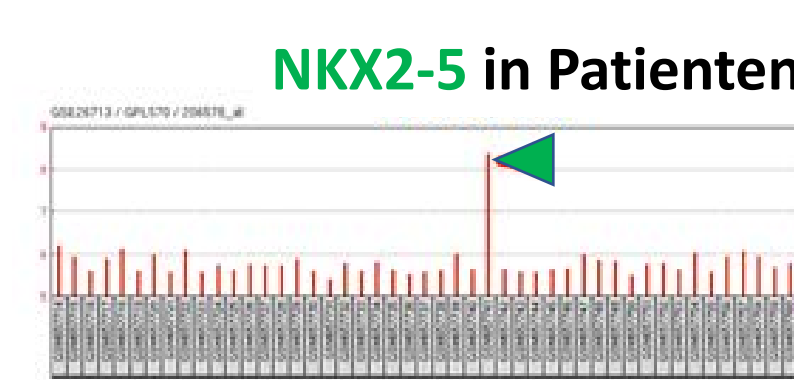
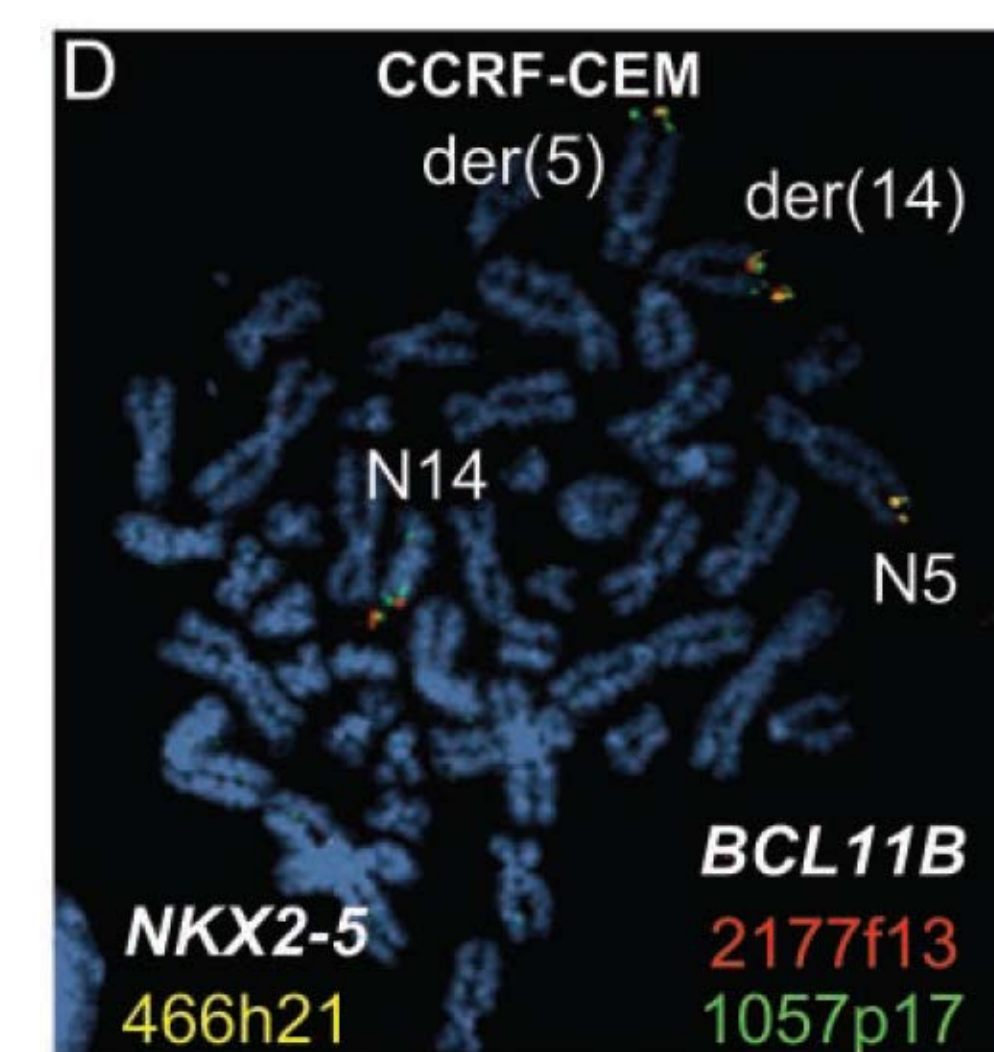
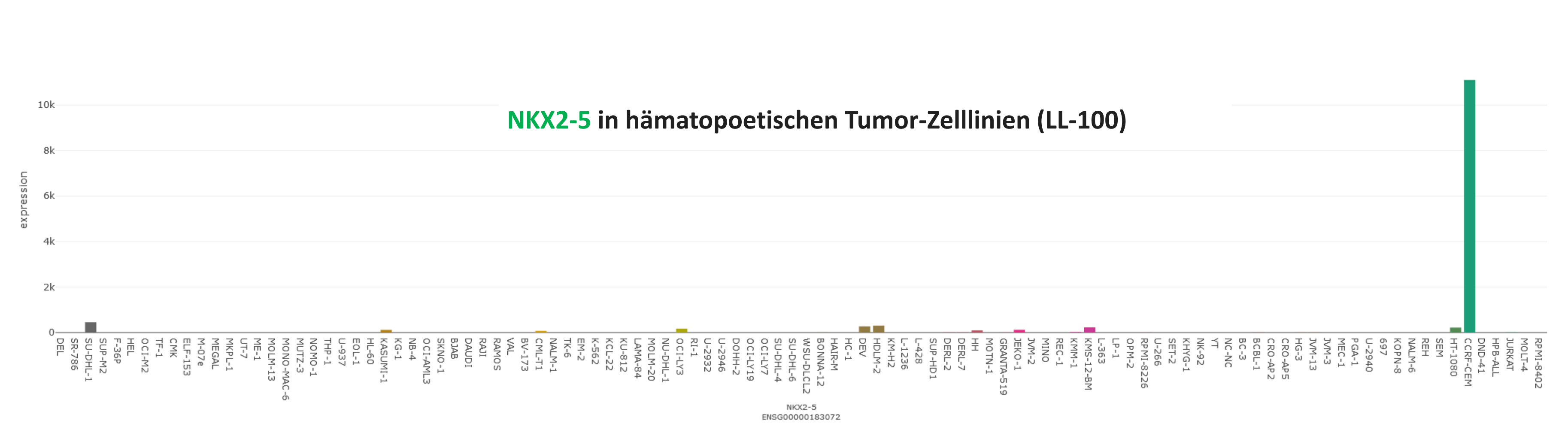
- NK-Homeoboxgene kodieren für Transkriptionsfaktoren, die fundamentale Entwicklungsprozesse steuern
- Normale Expressionsmuster von 11 NK-Homeoboxgenen generieren einen NK-Code in hämatopoetischen Zellen
- Abweichungen im NK-Code gehen mit der Entstehung von Leukämien oder Lymphomen einher

NK-Code in der normalen Hämatopoese



Nagel et al., 2017, PLoS One
Nagel et al., 2018, PLoS One
Nagel et al., 2019, PLoS One

Dereguliertes NK Homeoboxgen NKX2-5 in der T-Zellleukämie

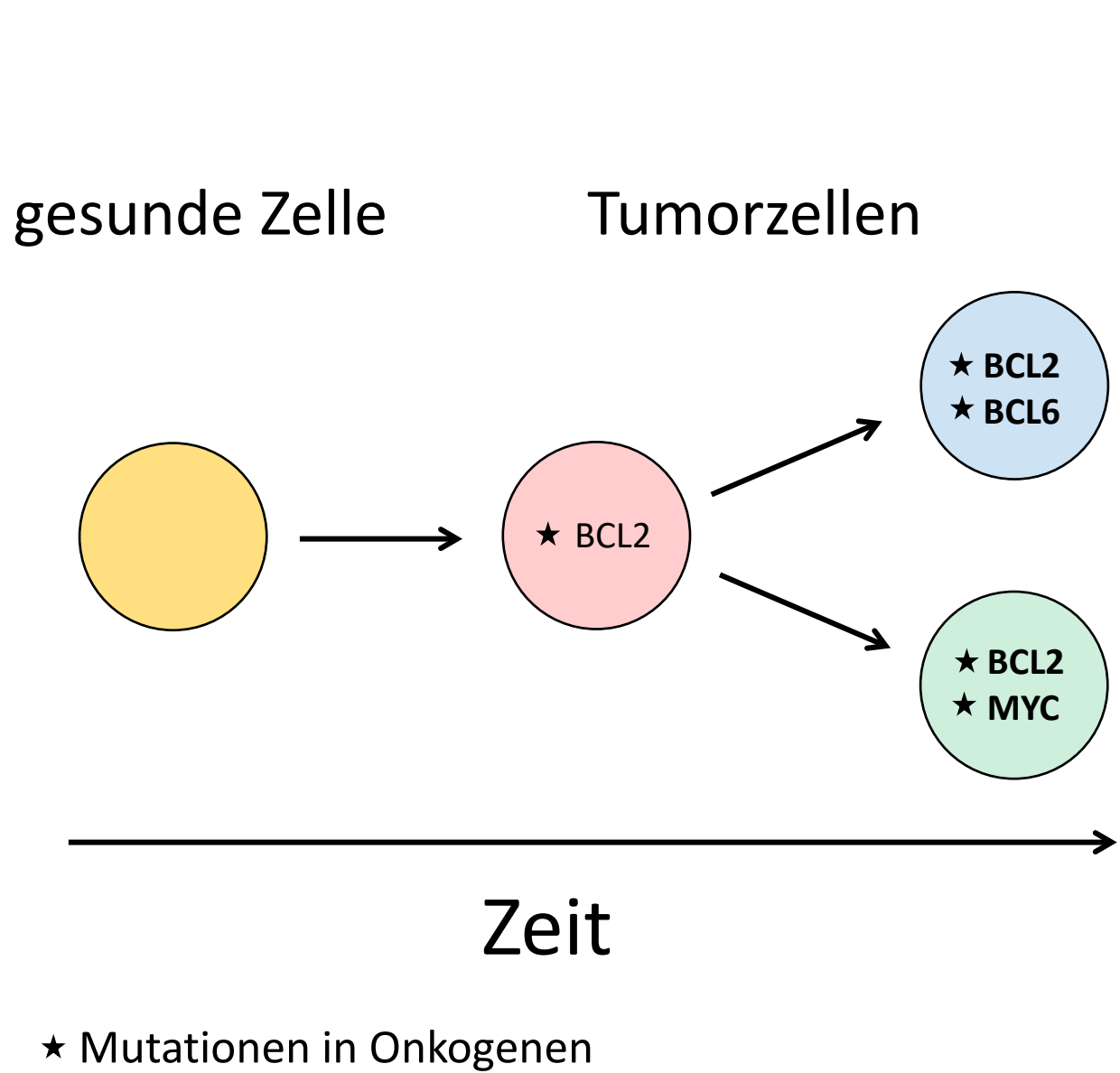


Nagel et al., 2003, Cancer Research
Nagel et al., 2008, Leukemia
Nagel et al., 2011, Leukemia & Lymphoma
Quentmeier et al., 2019, Scientific Reports

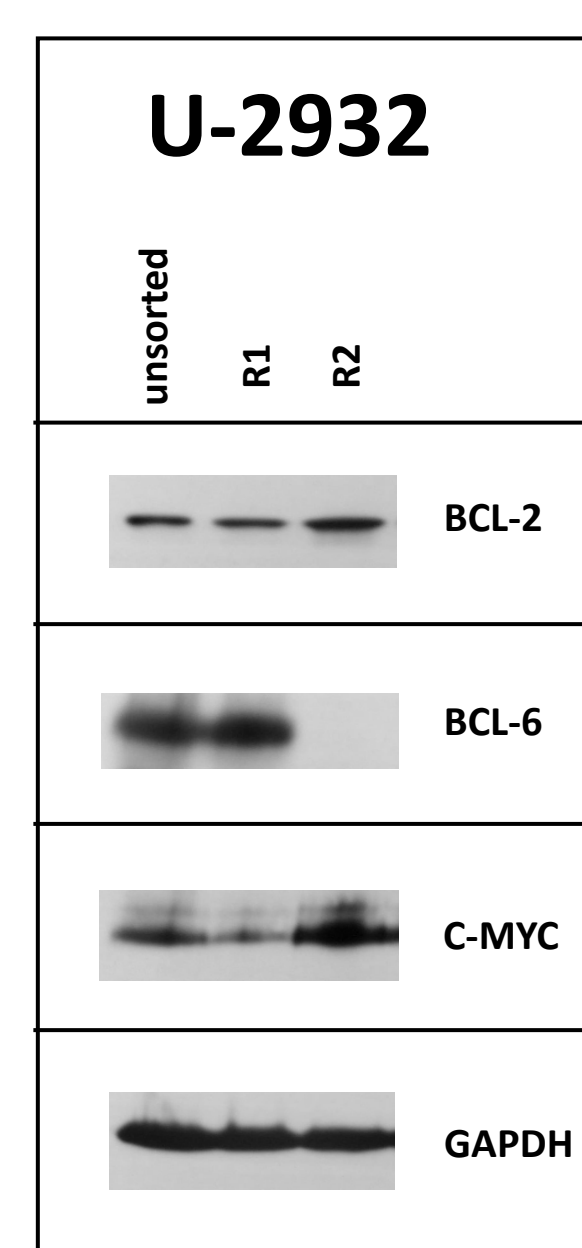
2. Zelllinie U-2932: Modell für klonale Tumorevolution in B-Zelllymphomen

- Tumorsubklone entwickeln sich unter dem Einfluss von Mutation und Selektion (z.B. durch Chemotherapeutika)
- Tumorheterogenität manifestiert sich auf chromosomaler, genetischer und epigenetischer Ebene
- Zelllinien können verschiedenen Subklone eines Tumors repräsentieren

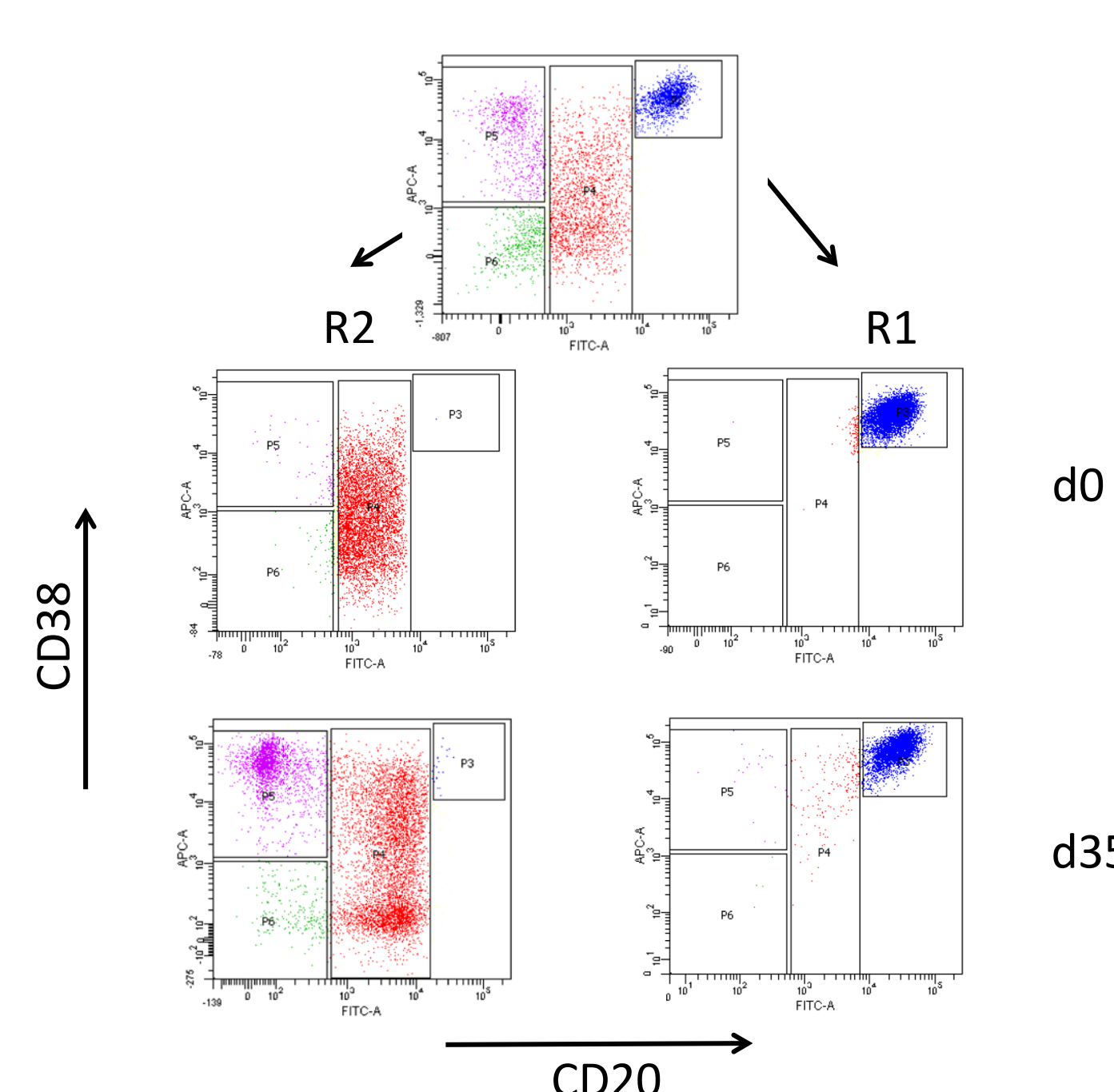
Klonale Entwicklung des Tumors



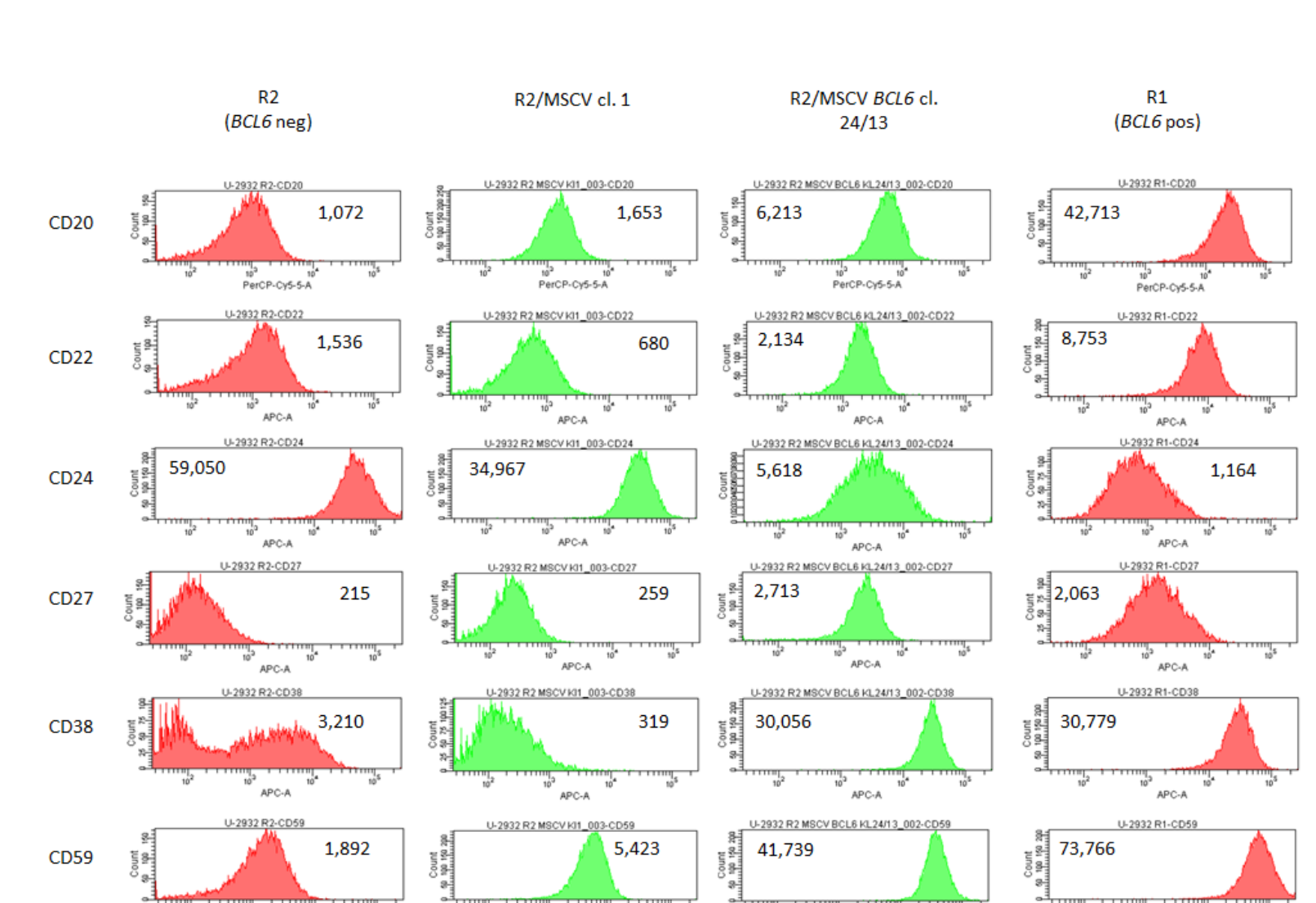
2 Klone in Zelllinie U-2932



2 Phänotypen in Zelllinie U-2932



Onkogen BCL6 reguliert Phänotyp



Quentmeier et al., 2013, Leukemia
Ding et al., 2015, Haematologica
Quentmeier et al., 2016, Oncotarget