

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturübersicht .....</b>	<b>3</b>
2.1 Chemokine .....	4
2.1.1 Klassifikation und Struktur.....	4
2.1.2 Funktion .....	6
2.2 Chemokinrezeptoren .....	7
2.2.1 Klassifikation und Struktur.....	8
2.2.2 Signalwege.....	10
2.2.2.1 Aktivierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen.....	12
2.2.2.2 Aktivierung des Jak/STAT-Signalweges .....	13
2.3 Atypische Chemokinrezeptoren .....	14
2.3.1 CRAM .....	16
2.4 Chronische lymphatische Leukämie.....	18
2.4.1 Epidemiologie.....	19
2.4.2 Ätiologie .....	19
2.4.3 Diagnostik .....	19
2.4.4 Klassifikation .....	20
2.4.5 Klinischer Verlauf .....	21
2.4.6 Prognostische Faktoren .....	22
2.4.7 Therapie.....	23
2.5 Chronische lymphatische Leukämie des Hundes.....	24
2.5.1 Epidemiologie.....	26

---

2.5.2	Diagnostik .....	26
2.5.3	Klinischer Verlauf .....	27
2.5.4	Prognose.....	27
2.5.5	Therapie.....	28
<b>3</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>31</b>
4.1	Material .....	32
4.1.1	Geräte .....	32
4.1.2	Verbrauchsmaterialien .....	33
4.1.3	Chemikalien .....	34
4.1.4	Antikörper.....	35
4.1.5	Chemokine.....	36
4.1.6	Untersuchungsmaterial .....	37
4.1.7	Software .....	37
4.1.8	Puffer und Medien.....	37
4.2	Methoden .....	40
4.2.1	Zellen .....	40
4.2.1.1	Untersuchungsmaterial .....	40
4.2.1.2	Zellgewinnung.....	40
4.2.1.3	Zellkultivierung .....	41
4.2.1.4	Zellzählung.....	42
4.2.2	Durchflusszytometrie.....	42
4.2.2.1	Oberflächenexpression .....	42
4.2.2.2	Apoptose-Assay.....	43
4.2.2.3	Zellzyklus-Assay .....	43
4.2.3	Chemotaxis-Assay .....	44

---

---

4.2.4	Pseudoemperipolese (PEP) .....	44
4.2.5	Biochemische Methoden .....	46
4.2.5.1	Herstellen von Proteinlysaten .....	46
4.2.5.2	Bestimmung der Proteinkonzentration .....	46
4.2.5.3	SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) .....	46
4.2.5.4	Western Blot .....	47
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>48</b>
5.1	Patientenkollektiv .....	49
5.2	CRAM- und CCR7-Oberflächenexpression .....	50
5.3	Chemotaxis in Richtung CCL19 und CCL21 .....	53
5.3.1	Chemotaxis nach Rezeptorinhibition .....	56
5.4	Phosphorylierung von ERK1/2 und STAT3 .....	57
5.4.1	Phosphorylierung von ERK1/2 .....	58
5.4.2	Phosphorylierung von STAT3 .....	59
5.5	Pseudoemperipolese.....	61
5.6	Apoptose-Assay .....	62
5.7	Zellzyklus-Assay.....	64
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>66</b>
6.1	Erhöhte Rezeptorexpression auf CLL-Patientenzellen.....	67
6.2	Vergleich: Rezeptorexpression mit prognostischen Faktoren .....	68
6.3	Chemotaxis in Richtung CCL19 und CCL21 .....	70
6.4	Vergleich: Migrationsverhalten mit prognostischen Faktoren .....	71
6.5	Phosphorylierung von ERK1/2 .....	72
6.6	Phosphorylierung von STAT3 .....	73
6.7	CRAM fördert die Adhäsion von CLL-Patientenzellen an Stromazellen.....	74
6.8	Apoptose-Assay .....	75

---

6.9	Zellzyklus-Assay.....	75
6.10	Übertragbarkeit auf die CLL des Hundes .....	76
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>78</b>
<b>8</b>	<b>Summary.....</b>	<b>80</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>82</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>99</b>