

*Viele Erkenntnisse zur Entstehung und Behandlung von Krebserkrankungen wurden zunächst an Leukämien gewonnen. Unsere Kenntnisse über die Struktur des blutbildenden Systems und die Regulation der ordnungsgemäßen Zellneubildung sind weit fortgeschritten. Dies begünstigte die Aufklärung der Mechanismen, die der Entwicklung von Leukämien zugrunde liegen.*

# Leukämien

## Modellkrankheiten für die Entstehung und Behandlung von Krebs Von Cyrus Khandanpour, Jan Dürig und Ulrich Dührsen

**L**eukämien sind Krebserkrankungen des blutbildenden Systems. Die bösartigen Zellen entstehen im Knochenmark, der Bildungsstätte des Blutes, treten in den Blutstrom über und können von dort sämtliche Organe erreichen. Aufgrund der oft ausgeprägten Vermehrung kernhaltiger zirkulierender Zellen kann sich das Blut weiß färben – daher der griechische Name ‚Leukämie‘, Weißblütigkeit.

Im Zuge der Krankheitsentwicklung wird die normale Blutbildung im Knochenmark weitgehend durch Leukämiezellen verdrängt. Die Folge ist ein Versiegen der Produktion von roten Blutkörperchen (Erythrozyten), weißen Blutkörperchen

(Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten). Die roten Blutkörperchen sind für den Sauerstofftransport von der Lunge in die Gewebe zuständig, die weißen Blutkörperchen sind Träger der körpereigenen Abwehr, des Immunsystems, und die Blutplättchen haben wichtige Aufgaben in der Blutgerinnung. Die Patienten nehmen das Knochenmarkversagen als Müdigkeit, Luftnot, Fieber, Infektionen, blaue Flecken oder Nasenbluten wahr. Aufgrund der großen Bedeutung der Blutzellen für den Organismus ist ein länger währender Verlust der Knochenmarkfunktion mit dem Leben nicht vereinbar. Unbehandelt verlaufen die meisten Leukämien tödlich.

Die Leukämien werden nach der Geschwindigkeit ihres Auftretens (akut, chronisch) und dem Ursprung der bösartigen Zellen (myeloisch, lymphatisch) in vier Gruppen unterteilt. Akute Leukämien entwickeln sich charakteristischerweise innerhalb weniger Wochen: Ein Mensch, der Ostern noch im Vollbesitz seiner körperlichen Kräfte war, ist Pfingsten nicht mehr in der Lage, die Treppe in den ersten Stock zu bewältigen. Chronische Leukämien sind dagegen oft Zufallsbefunde bei Blutentnahmen, die aus anderen Gründen vorgenommen wurden. Angesichts des eigentlich recht guten Befindens sind Patient und Arzt gleichermaßen überrascht, dass die Zahl



Ulrich Dührsen. Foto: Klaus Lemke



der weißen Blutkörperchen viel zu hoch ist. Von Seiten der Ursprungszelle unterscheidet man myeloische von lymphatischen Leukämien. Erstere betreffen die Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen, der Blutplättchen und der dem unspezifischen Immunsystem zugerechneten weißen Blutkörperchen, der Granulozyten und Monozyten. Demgegenüber gehen lymphatische Leukämien vom spezifischen Immunsystem, von den Vorläuferzellen der Lymphozyten aus. Dieser Einteilung entsprechend unterscheidet man akute myeloische oder lymphatische Leukämien (AML, ALL) von der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).

Viele Erkenntnisse zur Entstehung und Behandlung von Krebserkrankungen wurden zunächst an Leukämien gewonnen. Dies beruhte unter anderem auf folgenden Gegebenheiten:

- Die Tumorzellen sind für die Diagnostik und für Forschungszwecke leicht verfügbar: Meist reicht eine einfache Blutentnahme, manchmal ergänzt durch eine wenig eingreifende Knochenmarkpunktion.
- Leukämien verursachen oft charakteristische Blutbildveränderungen, die es erlauben, die Erkrankungen bereits in frühen Stadien zu erkennen. Die weitere Entwicklung kann mit geringem Aufwand weiter beobachtet und analysiert werden.
- Da Chirurgie und Bestrahlung aufgrund der generalisierten Ausbreitung der Erkrankungen als Behandlungsmethoden versagen, war man in der Leukämitherapie von vornherein auf Medikamente angewiesen. Dies setzte wesentliche Impulse für die medikamentöse Tumorthherapie.
- Unsere Kenntnisse über die Struktur des blutbildenden Systems und die Regulation der ordnungsgemäßen Zellneubildung sind weit fortgeschritten. Dies begünstigte die Aufklärung der Mechanismen, die der Entwicklung von Leukämien zugrunde liegen.

## Das blutbildende System

Das blutbildende System ist ein Wechseltgewebe, welches durch kontinuierliche Zellneubildung gekennzeichnet ist. Letztere ist erforderlich, um das ständige Absterben reifer Blutzellen auszugleichen. Erythrozyten und Thrombozyten fehlt der Zellkern und somit die Möglichkeit, im Zuge der Zellalterung verloren gegangene Bestandteile nachzubilden. Erythrozyten sterben im Schnitt nach 120 Tagen, Thrombozyten bereits nach zehn Tagen. Noch kürzer ist die Lebensdauer der quantitativ größten Untergruppe weißer Blutkörperchen, der Granulozyten. Zuständig für die Akutabwehr von Infektionen verteilen sie sich über den gesamten Organismus. Ihre Verweildauer im Blut beträgt nur wenige Stunden, ihr Leben im Gewebe einige Tage. Granulozyten sind Fresszellen, die Krankheitserreger aufnehmen und abtöten. Dabei gehen sie zugrunde und bilden Eiter. Eine sehr lange, manchmal Jahre oder Jahrzehnte währende Lebensdauer haben dagegen die Zellen des zweitgrößten Leukozytenkompartiments, die Lymphozyten. Als Zellen des spezifischen Immunsystems sind sie die Träger des immunologischen Gedächtnisses, das dafür sorgt, dass viele Infektionskrankheiten nur ein einziges Mal durchgemacht werden. Nach dem Erstkontakt ist der Mensch für den Rest des Lebens immun, da eine erneute Infektion bereits im Keim erstickt wird. Die Lymphozyten tragen Rezeptoren auf ihrer Zellmembran, mit denen sie als Antigene bezeichnete Strukturelemente der Krankheitserreger erkennen. Man unterscheidet T-Lymphozyten und B-Lymphozyten. T-Lymphozyten erkennen das Antigen über ihren T-Zell-Rezeptor; sie verfügen über zelleigene Mechanismen, um Antigen-tragende Zellen unschädlich zu machen. B-Lymphozyten verwenden zur Antigenerkennung den B-Zell-Rezeptor. Im Gegensatz zu T-Lymphozyten schädigen sie das Antigen nicht selbst, sondern setzen

ihre B-Zell-Rezeptoren in löslicher Form als Antikörper frei, welche das Antigen unter Zuhilfenahme anderer körpereigener Mechanismen ausschalten.

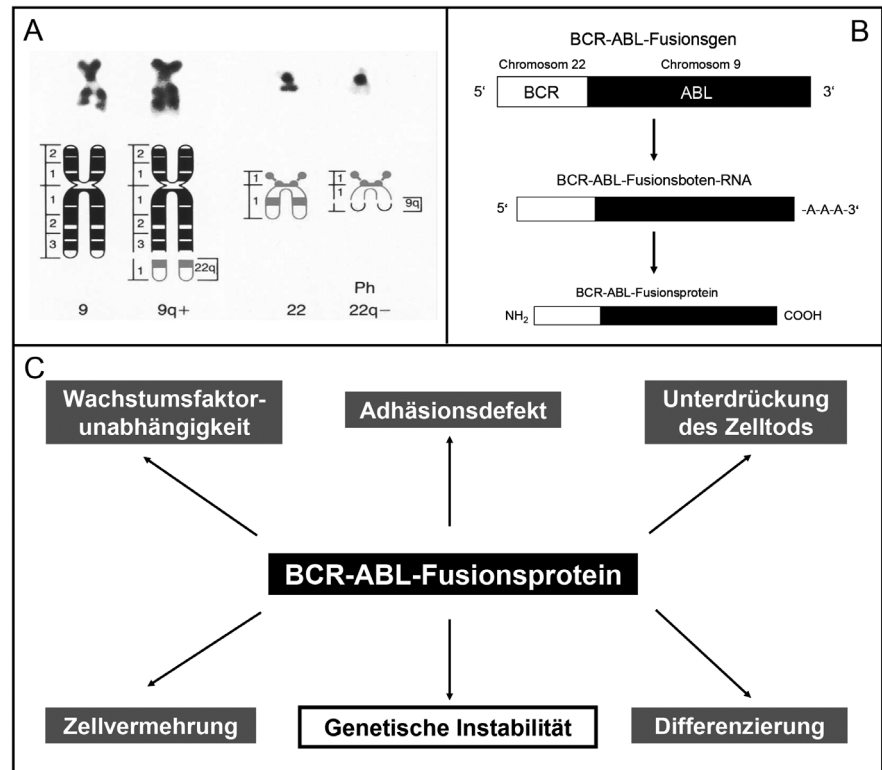
Das Ausmaß der Zellproduktion im blutbildenden System ist beeindruckend. Beim Menschen verlassen täglich etwa 200 Milliarden neu gebildete Erythrozyten, 120 Milliarden Granulozyten, und 150 Milliarden Thrombozyten das Knochenmark. Die jahrzehntelange Regenerationsfähigkeit wird durch ein gut verstandenes Stammzellsystem gewährleistet. Der Motor dieses Systems ist eine kleine Zahl blutbildender Stammzellen, die bei jeder Zellteilung zwei ungleiche Tochterzellen hervorbringen: Die eine ist wie die Mutterzelle eine Stammzelle. Sie sorgt dafür, dass das System langfristig erhalten bleibt. Die andere bildet den Grundstock für die Produktion funktionsfähiger reifer Blutzellen. Im Zuge zahlreicher aufeinander folgender Teilungen legen sich die entstehenden Nachkommenzellen auf eine der genannten Differenzierungsrichtungen fest, reifen zu den entsprechenden Endstadien aus und erfüllen ihre Aufgaben im Gastransport, in der Infektabwehr und in der Blutgerinnung<sup>1</sup>.

Die ständige Neubildung von Blutzellen und die den Bedürfnissen des Organismus angemessene Verteilung auf die verschiedenen Differenzierungsrichtungen bedürfen einer strengen Kontrolle. In erster Instanz erfolgt diese über spezialisierte Bindegewebszellen des Knochenmarks, die als ‚Stromazellen‘ oder in ihrer Gesamtheit als ‚hämatopoetisches Microenvironment‘ bezeichnet werden. Die für die langfristige Aufrechterhaltung des Systems kritische asymmetrische Teilung der Stammzellen vollzieht sich unter Aufsicht der Stromazellen in spezialisierten Substrukturen des Knochenmarks, den ‚Stammzellnischen‘. Ähnliches gilt für die Differenzierung und Ausreifung der verschiedenen Generationen von Tochterzellen, die am Ende ihrer Vermehrung funktionsfä-

hige Endzellen hervorbringen. In die Regulation der Blutbildung greifen neben Stromazellen auch Hormone ein, die das Knochenmark über den Blutstrom erreichen. Das bekannteste ist Erythropoetin, das dem Knochenmark den Sauerstoffbedarf des Organismus mitteilt und die Feinjustierung der Erythrozytenproduktion vornimmt. Ähnliche Botenstoffe existieren für Leukozyten und Thrombozyten.

Im Zuge ihrer Differenzierung und Ausreifung schalten die Blutzellen Programme ein, die für die betreffenden Entwicklungsstadien erforderlich sind. Für die korrekte Programmierung sind neben zellinternen Abläufen Impulse von außen erforderlich, die über Rezeptoren das Zellinnere erreichen. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass Zellproduktion und -funktion den Bedürfnissen des Gesamtorganismus gerecht werden. Die Programme bestehen aus einer Vielzahl kooperierender Moleküle, deren Baupläne als Gene im Erbgut der Zelle verankert sind. Das Umschreiben der Baupläne in funktionsfähige Eiweiße (Proteine) wird durch übergeordnete Schalthebel, so genannte ‚Transkriptionsfaktoren‘ gesteuert. Jeder Transkriptionsfaktor reguliert eine Vielzahl von Genen, deren Produkte typischerweise Aufgaben im gleichen Programm der Zelle wahrnehmen.

Krebserkrankungen entstehen, wenn einzelne Zellen eines Gewebes einen unkontrollierten, den Bedürfnissen des Organismus nicht mehr gerecht werdenden Vermehrungs- oder Überlebensvorteil erlangen. Als Folge des gestörten Gleichgewichts zwischen Zellneubildung und Zelltod kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Zellzahl, die letztendlich zu einer klinisch erkennbaren Tumorerkrankung führt. Erkenntnisse der letzten Jahre zeigen, dass Leukämien eine ähnliche Stammzellstruktur aufweisen und in ähnlicher Weise mit dem umliegenden Microenvironment kommunizieren wie das gesunde blutbildende System. Für den Erhalt



(1) Krankheitsmechanismus der chronischen myeloischen Leukämie. (A) Die Erkrankung ist durch das Philadelphia-Chromosom (Ph) gekennzeichnet, welches durch Austausch genetischen Materials zwischen den Chromosomen 9 und 22 zustande kommt. (B) Im Zuge der Translokation kommt es zu einer abnormen Fusion von Bruchstücken des BCR- und ABL-Gens. Das Fusionsgen wird über eine Boten-RNA in das BCR-ABL-Fusionsprotein umgeschrieben, welches eine konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase darstellt. (C) Die unkontrollierte Phosphorylierung von Zielproteinen durch die BCR-ABL-Tyrosinkinase führt zu wachstumsfaktorunabhängiger Zellvermehrung, einem Adhäsionsdefekt mit vorzeitiger Ausschwemmung unreifer Zellen aus dem Knochenmark ins Blut und einer Unterdrückung des Zelltods mit verlängerter Lebensdauer der Zellen. Da die Zelldifferenzierung in der chronischen Phase erhalten bleibt, resultiert zunächst kein Knochenmarkversagen. Die genetische Instabilität der Leukämiezellen begünstigt jedoch weitere Mutationen, die eine Differenzierungsstörung mit Übergang in die tödlich verlaufende Blastenphase zur Folge haben.

Quelle: Abb. 1A und 1B adaptiert von A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit, Clinical Haematology, London, Gower Medical Publishing, 1989.

der Tumorzellpopulation sind Stammzellen erforderlich, die sich in Nischen verbergen und sich auf diese Weise vor dem Zugriff durch Medikamente schützen.

**Ein einfacher Fall – die chronische myeloische Leukämie**

Die Beobachtung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie und die Aufklärung der Mechanismen, die der Erkrankung zugrunde liegen, haben in entscheidendem Maße zu unseren Vorstellungen über die Entstehungsbedin-

gungen von Krebserkrankungen im Allgemeinen beigetragen. Auch das derzeitige Bemühen, Krebserkrankungen durch maßgeschneiderte Medikamente gezielt anzugehen, geht auf Erkenntnisse zurück, die zunächst an der chronischen myeloischen Leukämie gewonnen wurden.

Klinisch ist die Erkrankung durch eine ausgeprägte Überproduktion blutbildender Zellen charakterisiert, von der neben Granulozyten auch andere Zellreihen, insbesondere Thrombozyten, betroffen sein können. Die Zahl kernhaltiger Zellen im Blut steigt auf

ein Vielfaches an, das Knochenmark ist bis auf den letzten Winkel mit Zellen gefüllt, und andere zur Blutbildung befähigte Organe nehmen kontinuierlich an Größe zu, insbesondere die Milz. In einer ersten, so genannten ‚chronischen Phase‘ reifen die im Übermaß gebildeten Blutzellen ordnungsgemäß aus. Da die bösartigen Zellen aufgrund ihrer Ausreifung in der Lage sind, die Funktion der nur noch rudimentär vorhandenen normalen Blutzellen zu übernehmen, fehlen die oben genannten Merkmale des Knochenmarkversagens. Die Patienten haben oft nur geringe Beschwerden, sie sind jedoch aufgrund der übermäßigen Blutbildung im Hinblick auf Gefäßkomplikationen, insbesondere Hämorrhagien (Blutungen durch Gefäßzerstörungen) und Thrombosen (Gefäßverstopfungen) gefährdet. Entscheidend für das Schicksal der Patienten ist, dass dieser – therapeutisch im Prinzip leicht beeinflussbare – Zustand nicht stabil ist. Nach meist nur wenigen Jahren geht die Erkrankung in die ‚Blastenphase‘ über, die einer besonders bösartig verlaufenden akuten Leukämie entspricht: Die Blutbildung im Knochenmark wird durch funktionslose unreife Zellen, so genannte ‚Blasten‘ ersetzt, und die Patienten versterben unter dem Bild des Knochenmarkversagens an Infektionen oder Blutungen.

Die Aufklärung der Entstehungsmechanismen der chronischen myeloischen Leukämie begann im Jahre 1960 mit dem Nachweis einer bei allen Patienten anzutreffenden Chromosomenanomalie, der abnormen Verkürzung eines der 46 Chromosomen des Menschen, des Chromosoms 22. Da diese Entdeckung in Philadelphia gemacht wurde, sprach man fortan vom Philadelphia-Chromosom. Dieses war nur in den Leukämiezellen, nicht dagegen in den übrigen Körperzellen der Patienten nachweisbar, was gegen eine angeborene und für eine im Laufe des Lebens erworbene Mutation sprach. Offensichtlich war die Veränderung in einer einzigen

Stammzelle entstanden und dann an alle Nachkommenzellen weitergegeben worden. Fortschritte in der Technik der Chromosomenanalyse erlaubten in den siebziger Jahren den Schluss, dass das Philadelphia-Chromosom nicht auf einem Verlust genetischen Materials beruhte, sondern auf der Verlagerung (Translokation) eines großen Teils des Chromosoms 22 auf das Chromosom 9, das im Gegenzug einen kleinen Teil seines Materials auf das Chromosom 22 verschob (Abb. 1A). Die achtziger Jahre brachten die Erkenntnis, dass hierbei das auf dem Chromosom 9 gelegene ABL-Gen und das auf dem Chromosom 22 gelegene BCR-Gen in der Mitte durchtrennt wurden. Im Zuge der Translokation verschmolzen die Bruchstücke zu einem neuen Gen, dem BCR-ABL-Fusionsgen, welches ebenso wie die zugrunde liegende Translokation ausschließlich in den Leukämiezellen anzutreffen war (Abb. 1B). Das Fusionsgen wurde zu einem BCR-ABL-Fusionsprotein umgeschrieben, welches eine ähnliche enzymatische Aktivität aufwies wie das ursprüngliche ABL-Protein: Es versah andere Eiweißmoleküle an der Aminosäure Tyrosin mit einem Phosphatrest und veränderte auf diese Weise ihren Funktionszustand – inaktiv versus aktiv. Enzyme, die eine Phosphatgruppe auf die Aminosäure Tyrosin eines anderen Proteins übertragen, werden Tyrosinkinase genannt. Während die ABL-Tyrosinkinase ihrerseits einer Kontrolle durch andere Signalstoffe unterlag, war das BCR-ABL-Enzym in seiner neuen Struktur nicht mehr regulierbar. Es war permanent aktiv, phosphorylierte unkontrolliert die Tyrosinreste zahlreicher Eiweißmoleküle und veränderte auf diese Weise den Funktionszustand der von der Mutation betroffenen Zellen. Anfang der neunziger Jahre setzte sich die Erkenntnis durch, dass die gesamte Symptomatik der chronischen Phase der chronischen myeloischen Leukämie auf die unkontrollierte Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase

zurückzuführen war: Die von der Mutation betroffenen Zellen waren in der Lage, ihre eigene Vermehrung zu stimulieren und ihre Lebensdauer zu verlängern, was die Verdrängung der normalen Blutbildung durch die privilegierten Zellen der Leukämie erklärte (Abb. 1C). Leider begünstigte die Fehlphosphorylierung der intrazellulären Eiweiße nicht nur die Vermehrung der Zellen, sondern auch das Auftreten weiterer Mutationen. Zellen, die hiervon betroffen waren, konnten weitere Wachstumsvorteile erwerben und sich gegenüber Zellen, die nur das Philadelphia-Chromosom trugen, durchsetzen. Die Entwicklung noch bösartigerer zellulärer Untergruppen, so genannter ‚Subklone‘, erklärte den Übergang der chronischen in die Blastenphase der Leukämie.

Aus den an der chronischen myeloischen Leukämie gemachten Beobachtungen ergaben sich drei grundlegende Erkenntnisse: Krebs beruht auf einer Fehlverwendung des genetischen Materials, es handelt sich um eine genetische Erkrankung. Diese geht von einer einzigen Zelle mit einem erworbenen Vermehrungs- und/oder Überlebensvorteil aus, der an alle Nachkommenzellen weiter gegeben wird (Monoklonalität). Unter Hinzutreten weiterer Veränderungen entwickelt sich die Erkrankung schrittweise, um immer bösartigere Ausprägungen anzunehmen (Mehrschrittenstehung).

Bis Ende der neunziger Jahre standen zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie zwei Verfahren zur Verfügung: die Senkung der Zellzahl durch herkömmliche Zytostatika, durch die Gefäßkomplikationen sicher vermieden, der Übergang in die tödliche Blastenphase aber nur geringfügig hinausgeschoben werden konnte, und die bei einem Teil der Patienten zur Heilung führende Knochenmarktransplantation. Letztere war allerdings mit einer beträchtlichen verfahrensbedingten Sterblichkeit vergesellschaftet und konnte daher nur bei ausgewählten Patienten

zur Anwendung kommen. Mit der Erkenntnis, dass die Triebfeder der chronischen Phase eine unkontrollierte Enzymaktivität darstellte, die ausschließlich die Leukämiezellen betraf, ergab sich ein kausaler Behandlungsansatz: die selektive Hemmung der Enzymaktivität mit Tyrosinkinase-Hemmstoffen. Der therapeutische Einsatz dieser Substanzen hat alle Erwartungen übertroffen. Mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib – das sind kleinmolekulare Substanzen, die bei meist guter Verträglichkeit in Tablettenform eingenommen werden – gelingt es, die Vermehrung der Leukämiezellen gezielt zu hemmen und die gesunde Restblutbildung erneut zur Entfaltung zu bringen. Die drastische Reduktion der Leukämiezellzahl minimiert das Risiko des Eintretens weiterer, die Blastenphase einleitender Mutationen. Nach mehr als zehnjähriger Erfahrung mit den genannten Substanzen geht man davon aus, dass von der chronischen myeloischen Leukämie betroffene Patienten heute eine nahezu normale Lebenserwartung haben. Voraussetzung hierfür ist allerdings die regelmäßige Einnahme der Medikamente, die die Leukämiezellen unterdrücken. Bei den meisten Patienten lassen sich mit biochemischen Methoden geringe Leukämiereste nachweisen, von denen bei inkonsequenter Medikamenteneinnahme Rückfälle ausgehen können. Offensichtlich bleiben die leukämischen Stammzellen vor den Wirkungen der Tyrosinkinase-Hemmstoffe geschützt<sup>2</sup>.

Die Erfolgsgeschichte der chronischen myeloischen Leukämie hat zu der Hoffnung Anlass gegeben, die Behandlungsergebnisse auch bei anderen Krebserkrankungen durch rational entwickelte Therapieverfahren verbessern zu können. Wenngleich bei einigen Erkrankungen Erfolge zu verzeichnen sind, so sind die bisher erzielten Ergebnisse doch hinter den Erwartungen zurückgeblieben. Wesentlicher Grund hierfür dürfte der Umstand sein, dass die

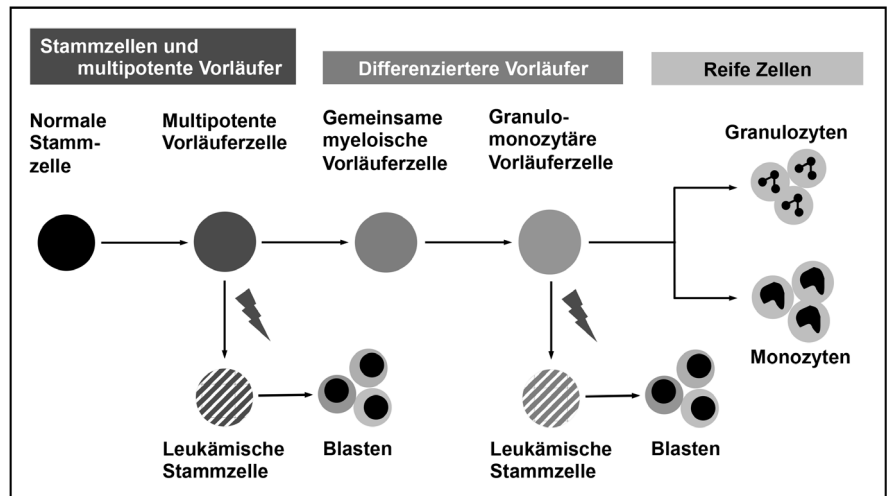
meisten Krebserkrankungen bei Diagnosestellung weiter fortgeschritten und damit komplexer sind als die chronische myeloische Leukämie. In ihrer chronischen Phase ist sie durch ein einziges genetisches Ereignis gekennzeichnet, dessen funktionelle Auswirkungen medikamentös gut korrigierbar sind. Bereits in der Blastenphase, in der weitere genetische Störungen hinzukommen und unterschiedliche Subklone um die Dominanz im Körper konkurrieren, ist die Erkrankung durch Tyrosinkinase-Hemmstoffe nicht mehr langfristig kontrollierbar. Diese Situation liegt bei den meisten Tumorerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor, so auch bei den nachfolgend beschriebenen akuten Leukämien.

**Komplexität und Heterogenität – die akuten Leukämien**

Die akuten Leukämien werden traditionell anhand ihres Ursprungs in zwei große Gruppen unterteilt: die überwiegend im Kindesalter

diagnostizierten lymphatischen und die meist erst im fortgeschrittenen Alter auftretenden myeloischen Formen. Jede dieser Gruppen ist in sich heterogen. Anhand morphologischer Merkmale, mikroskopisch erkennbarer chromosomaler Veränderungen oder mit biochemischen Methoden darstellbarer molekularer Anomalien lassen sich zahlreiche Unterformen abgrenzen.

Allen akuten Leukämien ist gemein, dass sich innerhalb weniger Wochen ein schweres Knochenmarkversagen entwickelt, dem die Patienten noch vor Einleitung therapeutischer Maßnahmen erliegen können. Das Knochenmark ist überschwemmt mit unreifen Blasten, die die normale Blutbildung mehr oder minder vollständig verdrängen. Blasten sind die Nachkommen leukämischer Stammzellen, die durch Mutationen aus normalen Vorläuferzellen des blutbildenden Systems entstehen (Abb. 2). Im Gegensatz zur chronischen myeloischen Leukämie reifen die bösartigen Zellen bei akuten Leukämien nicht aus, son-



(2) Hierarchische Gliederung der normalen Blutbildung und Modellvorstellung zur Entstehung und Funktion leukämischer Stammzellen. Im blutbildenden System werden die Differenzierungsmöglichkeiten der Zellen auf dem Weg von der Stammzelle zu den reifen Endzellen (hier dargestellt: Granulozyten und Monozyten) von Zellteilung zu Zellteilung weiter eingeschränkt. Multipotente Vorläuferzellen können sich in sämtliche myeloische und lymphatische Differenzierungsrichtungen der Blutzellen weiterentwickeln, gemeinsame myeloische Vorläuferzellen nur in Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Monozyten, und granulomonozytäre Vorläuferzellen nur in die letztgenannten Endzellen. Leukämische Stammzellen entstehen durch Mutation unterschiedlicher Vorläuferzellen des normalen blutbildenden Systems. Hierbei erwerben sie die Fähigkeit, sich unbegrenzt selbst zu erneuern. Das Gros ihrer Nachkommen sind Blasten, differenzierungs- und funktionsgestörte Zellen mit begrenzter Vermehrungsfähigkeit.



den bleiben in ihrer Entwicklung auf der Stufe funktionsloser Blasten stehen.

Zur Behandlung akuter Leukämien werden klassische Chemotherapeutika eingesetzt, Substanzen, die die Zellteilung hemmen. Eine Heilung ist nur dann möglich, wenn die Leukämiezellen gegenüber der Chemotherapie empfindlicher sind als die normalen Körperzellen. Hierbei müssen auch die leukämischen Stammzellen eliminiert werden, von denen andernfalls Krankheitsrückfälle ausgehen. Bei Leukämien mit bestimmten zellulären Eigenschaften weiß man aus Erfahrung, dass eine langfristige Unterdrückung der bösartigen Zellen mit Chemotherapie allein nicht gelingt. Zur Konsolidierung des kurzfristig erreichten Behandlungserfolgs wird dann zusätzlich eine Knochenmarktransplantation durchgeführt, die im Wesentlichen ein immuntherapeutisches Verfahren darstellt. Im Zuge der Transplantation erhält der Patient nicht nur ein gesundes Knochenmark, sondern auch ein neues spezifisches Immunsystem. Die transplantierten Lymphozyten erkennen die noch verbleibenden Leukämiezellen als schädlich und tragen unter Zuhilfenahme körpereigener Mechanismen zu ihrer endgültigen Beseitigung bei. Die Knochenmarktransplantation kommt auch zum Einsatz, wenn die Leukämie nur zögerlich auf die Chemotherapie anspricht oder wenn es nach zunächst erfolgreicher Behandlung zu einem Krankheitsrückfall kommt.

Mit den heute zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika ist die kindliche akute lymphatische Leukämie in etwa 80 Prozent der Fälle heilbar. Bei Erwachsenen sind die Behandlungsergebnisse wesentlich schlechter. Dies liegt zum einen an der Heterogenität der Leukämien, die bei Erwachsenen oft ungünstigere Merkmale aufweisen als bei Kindern. Daneben spielt die Toleranz gegenüber der Chemotherapie eine Rolle. Die bei akuten Leukämien angewendeten Verfahren stel-

len die intensivsten zytostatischen Therapien dar, die bei Krebserkrankungen zum Einsatz kommen. Eine Behandlung kommt daher nur bei Patienten in Betracht, die sich in gutem Allgemeinzustand befinden und über gute Organfunktionen verfügen. Insbesondere in höherem Alter werden diese Voraussetzungen oft nicht erfüllt. Die Heilungsraten akuter Leukämien liegen jenseits des 60. Lebensjahres auch heute noch unter zehn Prozent.

Trotz ihrer morphologischen, genetischen und molekularen Heterogenität werden akute Leukämien in der Regel einheitlichen Behandlungsstandards zugeführt. Bei den lymphatischen Formen werden komplexe Therapieprotokolle angewendet, die zahlreiche Behandlungsböcke mit einer Vielzahl von Zytostatika beinhalten. Die Therapie erstreckt sich über mehrere Jahre. Einfacher ist die Behandlung bei der akuten myeloischen Leukämie, bei der wenige Therapiekurse mit einer überschaubaren Zahl an Chemotherapeutika zum Einsatz kommen. Die Behandlungsdauer liegt bei sechs Monaten.

Eine Sonderstellung in der Behandlung nimmt die akute Promyelozytenleukämie ein, eine morphologisch und genetisch definierte Unterform der akuten myeloischen Leukämie, die etwa zehn Prozent der Fälle ausmacht. Die Erkrankung ist durch eine ähnliche Chromosomentranslokation charakterisiert wie die chronische myeloische Leukämie, indem zwischen den Chromosomen 15 und 17 genetisches Material ausgetauscht wird. Forschungsergebnisse der achtziger Jahre zeigten, dass hierbei ein Fusionsgen für einen abnormen Retinsäurerezeptor entsteht. Retinsäure, ein Abkömmling von Vitamin A, ist wichtig für die ordnungsgemäße Ausreifung der Granulozyten. Die Substanz vollzieht ihre Wirkung über einen im Zellkern befindlichen Rezeptor, der als Transkriptionsfaktor die erforderlichen Ausreifungsprogramme anschaltet. Der bei der

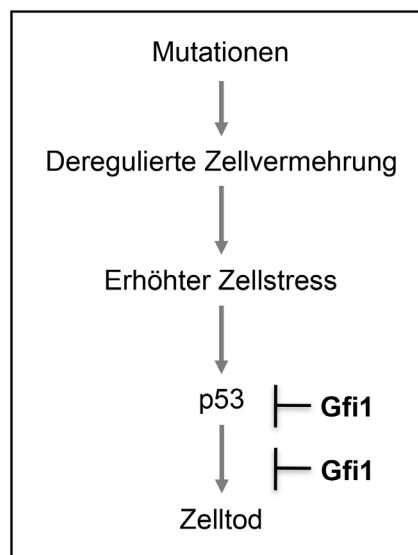
akuten Promyelozytenleukämie gebildete abnorme Rezeptor blockiert die Wirkung des physiologischen Rezeptors und führt so zu einer Reifungsstörung auf der Stufe der Promyelozyten, was zu einer mikroskopisch leicht erkennbaren Strukturanomalie der Leukämiezellen Anlass gibt. Die in Westeuropa und Nordamerika gewonnenen Forschungsergebnisse fielen zeitlich mit Berichten aus China zusammen, die auf gute Behandlungserfolge mit dem Vitamin A-Abkömmling All-trans-Retinsäure (ATRA) hinwiesen. Diese Erkenntnis war empirisch gewonnen worden. Nach heutiger Vorstellung induziert ATRA den Abbau des abnormen Rezeptors, so dass der physiologische Rezeptor wieder als Transkriptionsfaktor fungieren und die Ausreifung der Promyelozyten einleiten kann. Zurzeit wird die akute Promyelozytenleukämie mit einer Kombination aus Chemotherapie und ATRA behandelt. Die Heilungsraten liegen bei 80 Prozent. Einer unter Beteiligung unserer Klinik kürzlich durchgeführten Studie zufolge lässt sich die Heilungsrate weiter steigern, wenn die Chemotherapiekomponente durch die aus der Kriminologie bekannte Substanz Arsenik (Arsentrioxid) ersetzt wird. Diese bereits seit Jahrhunderten auch medizinisch genutzte Verbindung reagiert mit zahlreichen intrazellulären Strukturen; bei der akuten Promyelozytenleukämie scheint auch sie den Abbau des abnormen Retinsäurerezeptors zu induzieren<sup>3</sup>.

Die Entschlüsselung der zur Erkrankung führenden molekularen Mechanismen hat bei der chronischen myeloischen Leukämie und der akuten Promyelozytenleukämie zu bahnbrechenden Therapieerfolgen geführt. Derzeitige Bemühungen zielen darauf ab, auch bei anderen Leukämieformen gewonnene biochemische Erkenntnisse therapeutisch zu nutzen. Bei jeder fünften akuten myeloischen Leukämie kommt es zu einer Mutation des Membranrezeptors FLT3,

durch die der Zelle inadäquate Vermehrungs- und Überlebenssignale vermittelt werden. Ähnlich wie bei der chronischen myeloischen Leukämie beruht dies auf einer unkontrollierten Tyrosinkinase-Aktivität des im Zellinneren befindlichen Rezeptoranteils. Zur Hemmung der Enzymaktivität wurden zahlreiche Substanzen entwickelt, die sich gegenwärtig in klinischer Erprobung befinden. Die bisherigen Daten sind enttäuschend: Der Zusatz von FLT3-Antagonisten zur Chemotherapie hat in vergleichenden Therapiestudien keine Verlängerung der Überlebenszeit bewirken können. Einzelne Patienten mit Rückfällen FLT3-mutierter Leukämien sprechen auf die Behandlung an, in der Regel aber nur vorübergehend. Dies lässt vermuten, dass der FLT3-Mutation nicht die gleiche Bedeutung im Krankheitsgeschehen zukommt wie der BCR-ABL-Fusion bei der chronischen myeloischen Leukämie oder der Retinsäurerezeptoranomalie bei der akuten Promyelozytenleukämie. Unter dem Selektionsdruck der Inhibitortherapie können leukämische Subklone die Überhand gewinnen, für deren Vermehrung die FLT3-Mutation bedeutungslos ist. Der zeitliche Wechsel von Subklonen mit unterschiedlichen genetischen Störungen ist ein bekanntes Phänomen bei der akuten myeloischen Leukämie, das den Einsatz zielgerichteter Therapeutika erschwert<sup>4</sup>. Es liegt daher nahe, als Angriffspunkt für die Therapie Strukturen zu wählen, die allen Subklonen gemein sind.

Vor diesem Hintergrund sind eigene Bemühungen zur therapeutischen Hemmung des Transkriptionsfaktors Gfi1 erwähnenswert. Gfi1 beeinflusst die Differenzierung, Reifung und Funktion von Blutzellen auf zahlreichen Stufen zwischen der blutbildenden Stammzelle und den verschiedenen Formen reifer Endzellen. Wird Gfi1 im blutbildenden System einer Maus vollständig ausgeschaltet, so entsteht ein Differenzierungsblock auf der Stufe

unreifer Granulozytenvorläufer, der mit einer Anhäufung atypischer, an eine Leukämie erinnernder Zellen einhergeht. Eine Leukämie liegt bei diesen Tieren jedoch nicht vor und sie entwickelt sich auch im weiteren Verlauf nicht; denn Gfi1 ist nicht nur für die Differenzierung der Vorläuferzellen erforderlich, sondern auch für ihr Überleben. Das Fehlen von Gfi1 als Überlebensfaktor scheint einer im Prinzip im Zuge der Differenzierungsstörung möglichen leukämischen Entartung entgegen zu wirken. In Bestätigung dieser Hypothese entwickelten Gfi1-defiziente Mäuse sehr wohl Leukämie-ähnliche Erkrankungen, wenn durch eine zweite genetische Manipulation das Überleben der differenzierungsgestörten Zellen sichergestellt wurde<sup>5</sup>. Unter der Annahme, dass Gfi1 eine unabdingbare Voraussetzung für das Überleben



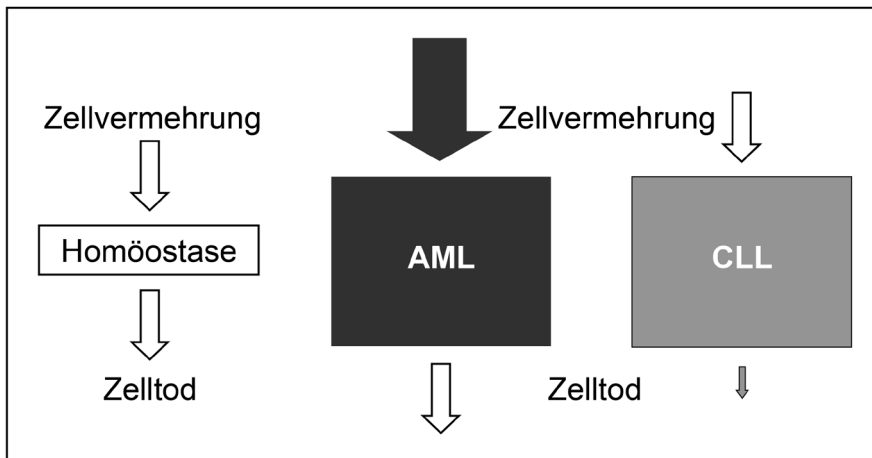
(3) Modellvorstellung zur Rolle von Gfi1 bei Leukämien.

Durch Genmutationen wird der Prozess der Zellvermehrung dereguliert. Hierdurch geraten die Zellen unter erhöhten ‚Zellstress‘ und aktivieren das Tumorzellwachstumsprotein p53, welches den Zelltod einleitet und damit die mutierten Zellen beseitigt. Diesem Schicksal können die mutierten Zellen entgehen, indem sie das p53-Protein durch Gfi1 hemmen: Die Leukämie breitet sich aus. Durch genetische oder medikamentöse Ausschaltung von Gfi1 kann die Funktion von p53 wieder hergestellt werden, was zum Absterben der Leukämiezellen führt.

von Leukämiezellen darstellt, wurde das Gen in verschiedenen murinen Leukämiemodellen genetisch oder medikamentös ausgeschaltet. Die Entwicklung akuter lymphatischer Leukämien ließ sich auf diese Weise im Tiermodell unterdrücken, und Leukämien, die in Anwesenheit von Gfi1 entstanden waren, gingen nach Ausschaltung des Gens zurück. Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt, wenn menschliche Leukämiezellen in entsprechend empfänglichen Mausstämmen vermehrt wurden: Die Behandlung der Mäuse mit Hemmstoffen gegen menschliches GFI1 verhinderte die Ausbildung einer klinisch relevanten Leukämie; unbehandelte Kontrolltiere gingen dagegen an der transplantierten Erkrankung zugrunde<sup>6</sup>.

Die Begünstigung der Leukämie durch Gfi1 scheint auf einer Hemmung des Tumorzellwachstumsproteins p53 zu beruhen (Abb. 3). Bei der Entwicklung von Leukämien kommt es zu Mutationen, die unter anderem dafür sorgen, dass die Tumorzellen sich sehr schnell teilen. Der damit verbundene ‚Zellstress‘ aktiviert das p53-Protein, welches – als Vorsichtsmaßnahme vor weiterem Unheil – den Zelltod in den sich überstürzt vermehrenden Zellen einleitet. Dies widerstrebt dem Ziel der Leukämiezellen, sich unbegrenzt zu vermehren. Sie unterdrücken daher mit Hilfe von Gfi1 das p53-Protein, was ihre Vermehrung ermöglicht. Setzt man nun Gfi1 außer Gefecht, so kann p53 seine Aufgaben bei der Einleitung des Zelltodes wieder wahrnehmen<sup>6</sup>. Wir glauben, dass die Hemmung von Gfi1 einen erfolgversprechenden Ansatz zur Behandlung akuter Leukämien darstellt. Unsere derzeitigen Bemühungen konzentrieren sich darauf, die bei der akuten lymphatischen Leukämie gemachten Beobachtungen auf die akute myeloische Leukämie zu übertragen und die Voraussetzungen für eine Anwendung von GFI1-Hemmstoffen beim Menschen zu schaffen.





(4) Prinzipielle Mechanismen der Entstehung von Tumoren.

In gesunden Geweben befinden sich Zellvermehrung und Zelltod im Gleichgewicht (Homöostase). Tumoren entstehen, wenn die Zellvermehrung den Zelltod überwiegt. Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) geschieht dies überwiegend durch eine Steigerung der Zellvermehrung, bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) dagegen durch eine Verminderung des Zelltods. Das Ergebnis ist in beiden Fällen das gleiche: Die Zellzahl nimmt zu.

### Kooperation gutartiger und bösartiger Zellen – die chronische lymphatische Leukämie

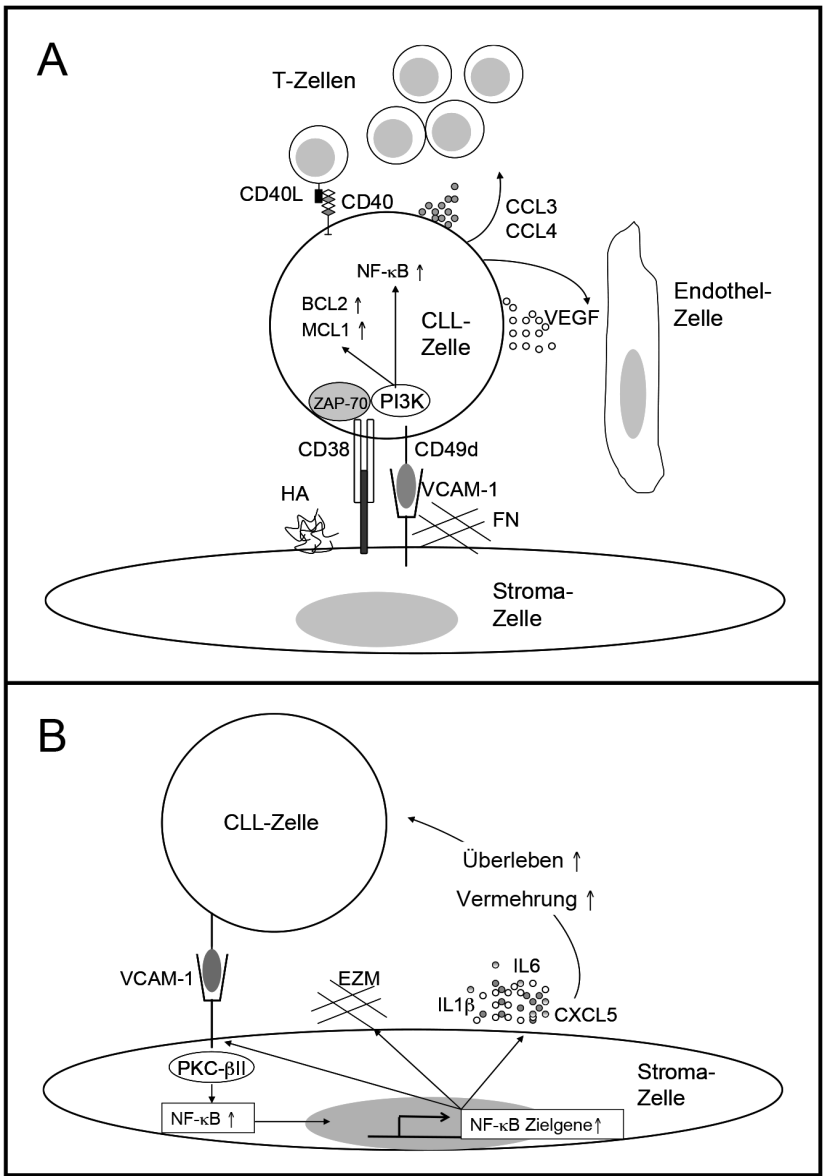
Die chronische lymphatische Leukämie stellt in Westeuropa die häufigste Leukämieform dar. Sie betrifft überwiegend ältere Menschen und verläuft bei einem Teil der Patienten so günstig, dass eine Behandlung nicht erforderlich und die Lebenserwartung kaum beeinträchtigt ist. Bei anderen Patienten kommt es – ähnlich wie bei den zuvor genannten Leukämieformen – zum Knochenmarkversagen mit Transfusionsbedürftigkeit, Infektionen und Blutungen. Zur Behandlung werden konventionelle Zytostatika und gegen die Leukämiezellen gerichtete Antikörper eingesetzt. Hierdurch gelingt es meist, die Krankheitsercheinungen so weit zurückzudrängen, dass die Therapie nach wenigen Monaten wieder beendet werden kann. Die Patienten sind jedoch nicht geheilt. Über Monate oder Jahre nehmen die Leukämiezellen wieder an Zahl zu, bis erneut Beschwerden oder Organstörungen auftreten, die eine Behandlung erforderlich machen. Das Leben der Patienten ist durch einen Wechsel von Chemotherapiephasen und

behandlungsfreien Intervallen gekennzeichnet. Letztere werden mit zunehmender Krankheitsdauer immer kürzer. Dies beruht auf einer schrittweise vorstatten gehenden Weiterentwicklung der Leukämie zu immer bösartigeren Stadien. Von Behandlungsphase zu Behandlungsphase sinken die therapeutischen Möglichkeiten.

Die chronische lymphatische Leukämie geht von reifen B-Lymphozyten aus. Ähnlich wie andere Krebserkrankungen entsteht sie ‚monoklonal‘ aus einer einzigen genetisch veränderten Zelle. Welches genetische Ereignis primär dafür verantwortlich ist, dass aus einer gutartigen eine bösartige B-Zelle wird, ist nicht bekannt. Im Gegensatz zu den akuten Leukämien ist die chronische lymphatische Leukämie weniger durch eine gesteigerte Vermehrung als durch eine verlängerte Lebensdauer der Leukämiezellen gekennzeichnet (Abb. 4). Dies erklärt, warum sie durch herkömmliche Zytostatika zwar beeinflussbar, aber nicht heilbar ist; denn Zytostatika entfalten ihre hemmende Wirkung auf das Zellwachstum insbesondere während der Zellteilung.

Von zukunftsweisender therapeutischer Bedeutung ist die

kürzlich gemachte Beobachtung, dass die Zellen der chronischen lymphatischen Leukämie – ebenso wie gesunde B-Lymphozyten – zum Überleben auf intakte B-Zell-Rezeptoren angewiesen sind. Die Bindung eines passenden Antigens an den B-Zell-Rezeptor verleiht dem Lymphozyten Überlebens- und Vermehrungsimpulse. Auf der Grundlage eines raffinierten genetischen Mechanismus ist der Mensch in der Lage, etwa 100 Millionen verschiedene B-Zell-Rezeptoren zu bilden. Dies ist erforderlich, um durch Vorhaltung entsprechender Antikörper gegen das gesamte Spektrum in der Natur vorkommender Antigene gewappnet zu sein. Da sich jeder einzelne B-Lymphozyt im Zuge seiner Entwicklung auf die Herstellung eines einzigen B-Zell-Rezeptortyps festlegt, wird das erforderliche B-Zell-Rezeptor-Repertoire durch 100 Millionen verschiedene B-Lymphozytentypen gewährleistet. Vor diesem Hintergrund ist die Beobachtung überraschend, dass einige B-Zell-Rezeptortypen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie sehr häufig vorkommen. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist, dass die Leukämiezellen durch ein bisher noch nicht identifiziertes gemeinsames Antigen stimuliert werden. Die Stimulation des B-Zell-Rezeptors scheint eine Grundvoraussetzung für das Überleben der Leukämiezellen darzustellen. Neue medikamentöse Strategien zielen darauf ab, die vom B-Zell-Rezeptor vermittelten Signale im Zellinneren zu unterbrechen und der Zelle damit die Lebensgrundlage zu entziehen. Substanzen wie Fostamatinib, Idelalisib und Ibrutinib erwiesen sich in kürzlich durchgeführten klinischen Studien als außerordentlich wirksam. Selbst vielfach vorbehandelte Patienten sprachen auf das neue Therapieprinzip an. Ob der Einsatz der neuen Medikamente einen Fortschritt gegenüber den bisher verfügbaren Therapieformen darstellt, muss in vergleichenden Studien geprüft werden.



(5) Wechselwirkung zwischen Zellen der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und Elementen des hämatopoetischen Microenvironments.  
 (A) Die Bindung der Rezeptoren CD38 und CD49d auf CLL-Zellen an ihre Gegenspieler (Liganden) CD31 und/oder Hyaluronsäure (HA) bzw. VCAM-1 und/oder Fibronectin (FN) auf der Oberfläche von Stromazellen induziert über die Aktivierung der Phosphoinositol-3-Kinase- (PI3K)-NF-κB-Signalkaskade eine Heraufregulation der Moleküle BCL2 und MCL1, die den Tod der Leukämiezellen verhindern. Außerdem kommt es zu einer Ausschüttung der Regulatorstoffe VEGF, CCL3 und CCL4, welche eine Gefäßneubildung durch Endothelzellen und das Einwandern von T-Lymphozyten in das hämatopoetische Microenvironment fördern. Die T-Zellen vermitteln den Leukämiezellen über eine Bindung von CD40L an CD40 überlebensfördernde Signale. Die CD38-induzierte Signalgebung kann in den Leukämiezellen durch die ZAP-70-Tyrosinkinase verstärkt werden.  
 (B) In umgekehrter Richtung kommt es nach Bindung der Leukämiezellen zu einer Heraufregulation der Proteinkinase C-βII (PKC-βII) in den Stromazellen, die eine Stimulation des NF-κB-Signalweges mit nachfolgender Freisetzung der Regulatorstoffe IL1β, IL6 und CXCL5, vermehrter Bildung des Adhäsionsmoleküls VCAM-1 und Produktion verschiedener Moleküle der Extrazellulärmatrix (EZM) auslöst.  
 In der Summe führen die in (A) und (B) gezeigten Wechselwirkungen zu verbesserten Wachstumsbedingungen für die Leukämiezellen. Darüber hinaus schützen sie die Leukämiezellen vor den Wirkungen der Chemotherapie. Die gezielte Unterbrechung der Interaktionen stellt einen erfolgversprechenden Ansatz für die Entwicklung neuer Therapieverfahren dar.

Quelle: Abb. 5A adaptiert von J. A. Burger, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011:96–103.

Zahlreiche Forschungsarbeiten der vergangenen Jahre deuten darauf hin, dass die Zellen der chronischen lymphatischen Leukämie nicht nur mit Antigenen, sondern auch mit den gesunden Zellen des hämatopoetischen Microenvironments in Wechselwirkung treten. Das Endergebnis einer derartigen Interaktion ist in der Regel die Schaffung günstiger Wachstumsbedingungen für die Leukämiezellen. In eigenen Untersuchungen korrelierte das Vorhandensein des CD38-Rezeptors auf der Membran und des ZAP-70-Signalübertragungsmoleküls im Zytoplasma der Leukämiezellen mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf<sup>7</sup>. Verständlich wird dies durch die Erkenntnis, dass Leukämiezellen über den CD38-Rezeptor Wachstums- und Überlebenssignale erhalten, die von benachbarten gesunden Stromazellen ausgehen und durch ZAP-70 verstärkt werden<sup>8</sup>. Nach Stromakontakt bilden die Leukämiezellen vermehrt Regulatorstoffe, die die Gefäßneubildung im Gewebe anregen (Abb. 5A)<sup>9</sup>. Dies ist erforderlich, um die wachsende Zahl von Leukämiezellen mit Nahrungsstoffen und Sauerstoff zu versorgen. Die Beeinflussung zellulärer Funktionen ist jedoch nicht auf die Leukämiezellen beschränkt: Bei Leukämiezellkontakt werden gesunde Stromazellen in einen abnormen Funktionszustand versetzt, welcher die Vermehrung der Leukämiezellen begünstigt. Ursache hierfür ist unter anderem die Bildung und Freisetzung von Substanzen, die das Wachstum der Leukämiezellen stimulieren (Abb. 5B). Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, dass eine Unterbrechung der in den Stromazellen ablaufenden Signalübertragung zum Absterben der benachbarten Leukämiezellen führt<sup>10</sup>. Dies eröffnet neuartige Behandlungsperspektiven: Sollte es möglich sein, die Leukämie zu behandeln, indem man den Funktionszustand der umliegenden Stromazellen medikamentös verändert? Ein großer Vorteil eines solchen Ansatzes wäre die Vermeidung

derung von Resistenzen gegen die verabreichten Medikamente. Resistenzen entwickeln sich in gesunden Zellen sehr viel seltener als in Tumorzellen, deren genetische Instabilität vielfältige Anpassungsmöglichkeiten erlaubt. Die Erfahrung mit herkömmlichen Krebsmedikamenten lehrt, dass zunächst mit Erfolg eingesetzte Substanzen im weiteren Verlauf ihre Wirkung verlieren. Die Zukunft wird zeigen, ob die Behandlung des gesunden hämatopoetischen Microenvironments einen gangbaren Weg der Leukämitherapie darstellt.

### Kooperation als Voraussetzung für wissenschaftlichen Fortschritt

Der eigene Beitrag zu den beschriebenen Forschungsfeldern wäre ohne eine intensive wissenschaftliche Kooperation nicht möglich geworden. Nicht selten kamen die wesentlichen Impulse von anderen. Unser besonderer Dank gilt Prof. Dr. Tarik Möröy, bis 2006 Ordinarius am Institut für Zellbiologie des Universitätsklinikums Essen und seitdem Direktor des Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Kanada, für die Beteiligung an der Analyse des Gfi1-Gens bei akuten Leukämien, Dr. Silvia Deaglio vom Institut für Immunogenetik der Universität Turin für ihre Kooperation bei der Aufklärung der Funktion von CD38, Priv.-Doz. Dr. Ingo Ringshausen von der III. Medizinischen Klinik (Hämatologie/Onkologie) der Technischen Universität München und Priv.-Doz. Dr. Ludger Klein-Hitpass vom Institut für Zellbiologie des Universitätsklinikums Essen für die Zusammenarbeit bei der Untersuchung des hämatopoetischen Microenvironments der chronischen lymphatischen Leukämie.

### Summary

Leukaemia is cancer of the blood-forming system. It originates in the bone marrow and spreads through the blood to all organs. Because blood is easily accessible, its perturbations are readily recognized and the structure of the blood-forming system is well understood, leukaemia is frequently used as a model for cancer in general. Depending on the pace of development and the cell of origin four major types of leukaemia may be distinguished: acute myeloid leukaemia, acute lymphoblastic leukaemia, chronic myeloid leukaemia and chronic lymphocytic leukaemia. Chronic myeloid leukaemia arises from a single mutation which results in a fusion protein with deregulated enzymatic activity. Pharmacological inhibition leads to regression of the leukaemia with normalization of the patients' life-expectancy. Acute leukaemias are heterogeneous disorders with complex genetic alterations rendering targeted treatment approaches difficult. Although conventional chemotherapy is highly effective in childhood acute lymphoblastic leukaemia, the majority of adult acute leukaemia patients succumb to their disease. Novel approaches – as exemplified by the use of vitamin A derivatives and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukaemia – are urgently needed. Inhibition of the intracellular regulator Gfi1 proved highly successful in murine leukaemia models. Whether this approach will also benefit patients with acute leukaemia remains to be shown. The course of chronic lymphocytic leukaemia is largely determined by interactions between leukaemic and neighbouring normal cells. Upon contact with leukaemic cells normal cells of the microenvironment undergo functional changes and provide survival and proliferation cues to the leukaemic cells. Pharmacological interventions targeting the

microenvironment rather than the leukaemia may open new therapeutic avenues.

### Anmerkungen/Literatur

- 1) Orkin SH, Zon LI (2008) Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, 132, 631–644.
- 2) Quintás-Cardama A, Cortes J (2009) Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*, 113, 1619–1630.
- 3) Chen SJ, Zhou GB, Zhang XW, Mao JH, de Thé H, Chen Z (2011) From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. *Blood*, 117, 6425–6437.
- 4) Ding L, Ley TJ, Larson DE, Miller CA, Koboldt DC, Welch JS, Ritchey JK, Young MA, Lamprecht T, McLellan MD, McMichael JF, Wallis JW, Lu C, Shen D, Harris CC, Dooling DJ, Fulton RS, Fulton LL, Chen K, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, Magrini VJ, Cook L, McGrath SD, Vickery TL, Wendl MC, Heath S, Watson MA, Link DC, Tomasson MH, Shannon WD, Payton JE, Kulkarni S, Westervelt P, Walter MJ, Graubert TA, Mardis ER, Wilson RK, DiPersio JF (2012) Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*, 481, 506–510.
- 5) Khandanpour C, Kosan C, Gaudreau MC, Dührsen U, Hébert J, Zeng H, Möröy T (2011) Growth factor independence 1 (Gfi1) protects hematopoietic stem cells against apoptosis but also prevents the development of a myeloproliferative-like disease. *Stem Cells*, 29, 376–385.
- 6) Khandanpour C, Phelan JD, Vassen L, Schütte J, Chen R, Horman SR, Gaudreau M-C, Krongold J, Zhu J, Paul WE, Dührsen U, Göttgens B, Grimes HL, Möröy T (2013) Growth factor independence 1 (Gfi1) antagonizes a p53-induced DNA damage response pathway in lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*, 23, 200–214.
- 7) Schroers R, Griesinger F, Trümper L, Haase D, Kulle B, Klein-Hitpass L, Sellmann L, Dührsen U, Dürig J (2005) Combined analysis of ZAP-70 and CD38 expression as a predictor of disease progression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 19, 750–758.
- 8) Deaglio S, Capobianco A, Bergui L, Dürig J, Morabito F, Dührsen U, Malavasi F (2003) CD38 is a signaling molecule in B-chronic lymphocytic leukaemia cells. *Blood*, 102, 2146–2155.
- 9) Edelmann J, Klein-Hitpass L, Carpinteiro A, Führer A, Sellmann L, Stülgemauer S, Dührsen U, Dürig J (2008) Bone marrow fibroblasts induce expression of PI3K/NF-kappaB pathway genes and a pro-angiogenic phenotype in CLL cells. *Leuk. Res.*, 32, 1565–72.
- 10) Lutzny G, Kocher T, Schmidt-Supprian



M, Rudelius M, Klein-Hitpass L, Finch AJ, Dürig J, Wagner M, Haferlach C, Kohlmann A, Schnittger S, Seifert M, Wanninger S, Zaborsky N, Oostendorp R, Ruland J, Leitges M, Kuhnt T, Schäfer Y, Lampl B, Peschel C, Egle A, Ringshausen I (2013) Protein kinase C- $\beta$ -dependent activation of NF- $\kappa$ B in stromal cells is indispensable for the survival of chronic lymphocytic leukemia B cells in vivo. *Cancer Cell*, 23, 77–92.

### *Die Autoren*

Cyrus Khandanpour studierte Humanmedizin in Essen und Leicester und promovierte im Jahre 2005 an der Universität Duisburg-Essen in Physiologischer Chemie über die Aufreinigung einer Untereinheit der Ubiquityl-Calmodulin-Synthetase. Im Jahre 2003 begann er seine Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Essen. Die klinische Ausbildung wurde von 2005 bis 2011 durch wissenschaftliche Tätigkeiten am Institut für Zellbiologie des Universitätsklinikums Essen und am Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Kanada, in der Arbeitsgruppe von Tarik Möröy unterbrochen. Seit 2011 ist Cyrus Khandanpour erneut am Universitätsklinikum Essen ärztlich tätig. Im Rahmen eines Max-Eder-Stipendiums der Deutschen Krebshilfe leitet er eine Arbeitsgruppe, die die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren bei der Entstehung und Progression von Leukämien untersucht. Im Jahre 2013 wurde er für seine Beiträge zur Leukämieforschung mit dem Leukemia Clinical Research Award der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ausgezeichnet.

Jan Dürig studierte Humanmedizin in Kiel und promovierte 1994 in Innerer Medizin über die blutgerinnungshemmende Wirkung des aus Braunalgen isolierten Polysaccharids Fucoïdan. Seine Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie absolvierte er von 1994 bis 2007 an den Universitätsklinikum Hamburg und Essen. Die klinische Ausbildung wurde durch eine wissenschaftliche Tätigkeit als Postdoktorand am Paterson Institute for Cancer Research in Manchester, Großbritannien, in der Arbeitsgruppe von Nydia Testa unterbrochen. Im Jahre 2005 habilitierte Jan Dürig in Innerer Medizin mit einem Thema über die molekulare Pathogenese und Prognose der chronischen lymphatischen Leukämie. Seitdem ist er als Oberarzt und Forschungsgruppenleiter am Universitätsklinikum Essen tätig. Sein Forschungsgebiet umfasst präklinische und klinische Studien zu Leukämien und lymphoproliferativen Erkrankungen. Ein wissenschaftlicher Fokus seiner Arbeitsgruppe ist die präklinische in vitro und in vivo Testung neuer zielgerichteter Substanzen für die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie.

Ulrich Dührsen studierte Humanmedizin in Hamburg und Montpellier und promo-

vierte 1981 an der Universität Hamburg in Experimenteller Pharmakologie über präsynaptische 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren. Seine Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie absolvierte er von 1982 bis 1992 an den Universitätsklinikum Essen und Hamburg. Die klinische Ausbildung wurde durch wissenschaftliche Tätigkeiten am Heinrich-Pette-Institut für experimentelle Virologie in Hamburg in der Arbeitsgruppe von Wolfram Ostertag und am Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research in Melbourne, Australien, in der Arbeitsgruppe von Donald Metcalf unterbrochen. Im Jahre 1992 habilitierte Ulrich Dührsen in Innerer Medizin mit einem Thema über endogene leukämogene Mechanismen. Nach sechsjähriger Tätigkeit als Oberarzt und Forschungsgruppenleiter am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf folgte er im Jahre 1998 einem Ruf auf den Lehrstuhl für Innere Medizin/Hämatologie an der Universität Essen. Sein Forschungsgebiet umfasst präklinische und klinische Studien zu Leukämien, Lymphomen und anderen Krankheiten des blutbildenden Systems. Seit dem Jahre 2007 leitet er die multizentrische PETAL-Studie zur Optimierung der Therapie aggressiver Lymphome.

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

**DOI:** 10.17185/duepublico/70515

**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20190823-142507-1

Erschienen in: UNIKATE 44 (2013), S. 114 -125

Alle Rechte vorbehalten.