

Erforschung der chronisch myeloischen Leukämie

»Wehrhafte« Zellen

Wissenschaftler des TUM-Klinikum rechts der Isar haben eine Methode entwickelt, mit deren Hilfe man Veränderungen im Genom von Krebszellen aufspüren kann, die die Zellen widerstandsfähiger gegenüber Chemotherapie machen. So lassen sich Therapien entwickeln, die diese Mechanismen umgehen und damit die Ansprechrate der Chemotherapie deutlich verbessern. Die Forschungsergebnisse wurden im März 2007 in den Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) veröffentlicht.*

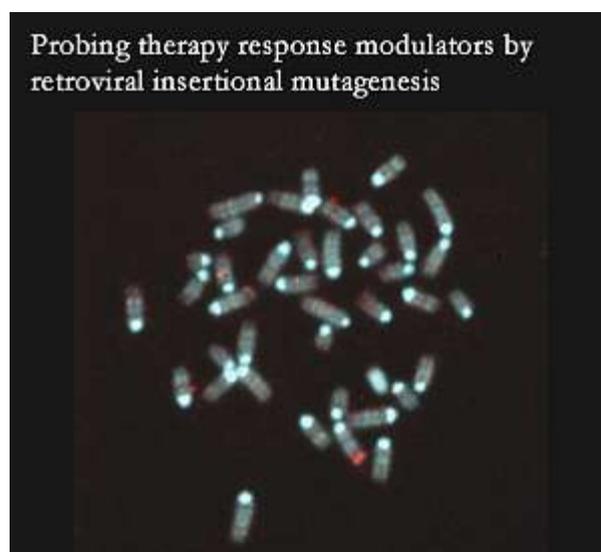
Manche Krebszellen sind hart im Nehmen: Sie lassen sich selbst von den hochwirksamsten Medikamenten nicht vollständig besiegen. Um ihre Verteidigungsstrategie zu unterlaufen, muss man zunächst deren Mechanismen kennen. Am Lehrstuhl für Innere Medizin III der TUM (Prof. Christian Peschel) beschäftigt sich eine Forschergruppe um Prof. Justus Duyster und Dr. Cornelius Miething mit solchen »wehrhaften« Zellen: Sie erforschen die Verursacher der chronisch myeloischen Leukämie (CML). Bei dieser Tumorerkrankung zwingt ein defektes Molekül die Leukämiezelle zu andauerndem Wachstum. Vor rund zehn Jahren wurde das Medikament Imatinib entwickelt, das dieses Molekül sehr gezielt und effektiv ausschaltet. Bei Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung kann es eine weitgehende Entfernung der Leukämiezellen aus Blut und Knochenmark bewirken. Allerdings stellte sich heraus, dass die Leukämiezellen trotzdem nie ganz verschwinden: Imatinib kontrolliert zwar die Krankheit, frei von Leukämie sind die Patienten aber nicht. Warum das so ist, ist bislang ungeklärt. Man vermutet, dass die Ursprungszelle der Erkrankung trotz der Therapie im Patienten »überwintert«, um bei Wegfall des Medikaments wieder aktiv zu werden.

An diesem Punkt setzten die Münchner Forscher mit ihrer Untersuchung an. Sie wollten herausfinden, wie verschiedene genetische Varianten der Krebszellen auf die Therapie mit Imatinib reagieren. Um diese Varianten herzustellen, wurden DNA-Sequenzen in das Genom von Mäuse-Blutstammzellen eingeschleust. So entstand eine Reihe zufälliger Mutationen der ursprünglichen Zellen. Gleichzeitig brachte man auch das Leukämie verursachende Molekül in die Blutzellen ein.

Kurze Zeit, nachdem die Mäuse die veränderten Zellen zurückerhalten hatten, entwickelten sie eine CML-ähnliche Erkrankung. Durch die Gabe von Imatinib wurden zunächst alle gegenüber dem Medikament empfindlichen Zellen eliminiert, gegen Imatinib resistente Zellen wuchsen hingegen weiter. Den Wissenschaftlern gelang es, mit einer Reihe komplexer Untersuchungen einige der durch die Mutationen betroffenen Gene zu identifizieren. Damit waren die Verantwortlichen für den hartnäckigen Widerstand gegen das Medikament gefunden. Eine besonders interessante Entdeckung ist dabei das Molekül RUNX3. Es gehört zu einer Familie von Molekülen, die während der Entwicklung

und Differenzierung von Blut und Knochen eine wichtige Rolle bei der Genregulation spielen. Wie die Wissenschaftler sowohl in der Zellkultur als auch im Tiermodell zeigen konnten, verhindert ein Überschuss dieser Moleküle die Bekämpfung der Leukämiezelle durch Imatinib.

Die Ergebnisse der Untersuchung ermöglichen nun den nächsten Schritt: Eine gezielte Ausschaltung der identifizierten Gene, um die



Effektivität der Imatinib-Therapie bei CML-Patienten zu steigern und schließlich eine vollständige Heilung zu erreichen.

red

Prof. Justus Duyster
Lehrstuhl für Innere Medizin III
Tel.: 089/4140-4104
justus.duyster@lrz.tum.de

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) einer Imatinib-resistenten Maus-Leukämiezelle. Die roten Punkte sind Integrationen in den Chromosomen 4, 8 und 13, die zur Heraufregulation von RUNX und damit zur Insensitivität der Zelle führen.

* PNAS, Mar 13; 104(11):4594-9 (2007)