

Arbeitsgruppe Prof. Ralf Küppers (Juli 2012)

Der zelluläre Ursprung der Chronisch Lymphatischen Leukämie

Die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie bei älteren Menschen. Das Fortschreiten dieser Erkrankung kann zwar oft durch Chemotherapie aufgehalten werden, aber eine Heilung ist nach wie vor nicht möglich, weshalb ein Teil der Patienten an den Folgen der Erkrankung stirbt.

Krebszellen weisen eine gestörte Regulation der Zellvermehrung, des Zellüberlebens und oft auch der Interaktion mit umliegenden Körperzellen auf. Für ein genaues Verständnis einer Krebsart ist es essentiell herauszufinden, was in den Tumorzellen dereguliert oder aberrant ist, so dass sie den Kontrollen normal verlaufender Zellteilungsvorgänge und des Zellüberlebens nicht mehr gehorchen. Durch das Wissen über die spezifischen Störungen in den Krebszellen kann nach neuen Therapieformen gesucht werden, um die Tumorzellen gezielter anzugreifen und den Patienten möglichst schonend zu behandeln. Zur bestmöglichen Charakterisierung der gestörten Gen-Ausprägung ist es entscheidend, die Tumorzellen mit ihren spezifischen gesunden Ursprungszellen zu vergleichen, denn nur so können die besonderen Veränderungen in den Tumorzellen genau definiert werden.

Der zelluläre Ursprung der CLL ist bis heute ungeklärt. Zwar ist seit langem bekannt, dass diese Leukämie von reifen B-Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutzellen, ausgeht, jedoch gibt es verschiedene Untergruppen reifer B-Lymphozyten. Diese weisen grundlegend verschiedene Gen-Ausprägungsmuster auf und haben somit sehr verschiedene Eigenschaften und Funktionen. Wir haben in einem Projekt, das während der Startphase von der DeSEK gefördert wurde, mit Hilfe von sog. Genprofilen umfassende Analysen der Gen-Ausprägung bei der CLL und verschiedenen Untergruppen von reifen B-Zellen des Menschen durchgeführt.

Bei diesen Untersuchungen konnten wir eine kleine Subgruppe von B-Zellen als Ursprungszellen der CLL identifizieren. Es handelt sich hierbei um B-Zellen, die durch die Ausprägung des sog. Markers CD5 charakterisiert sind. Dieser in Abbildung 1 dargestellte Befund wurde auch durch zusätzliche genetische Untersuchungen untermauert, in denen wir bestimmte Muster der Antikörpergene, die die CLL kennzeichnen, auch in den CD5-positiven B-Zellen gefunden haben.

Beiträge aus dem IFZ

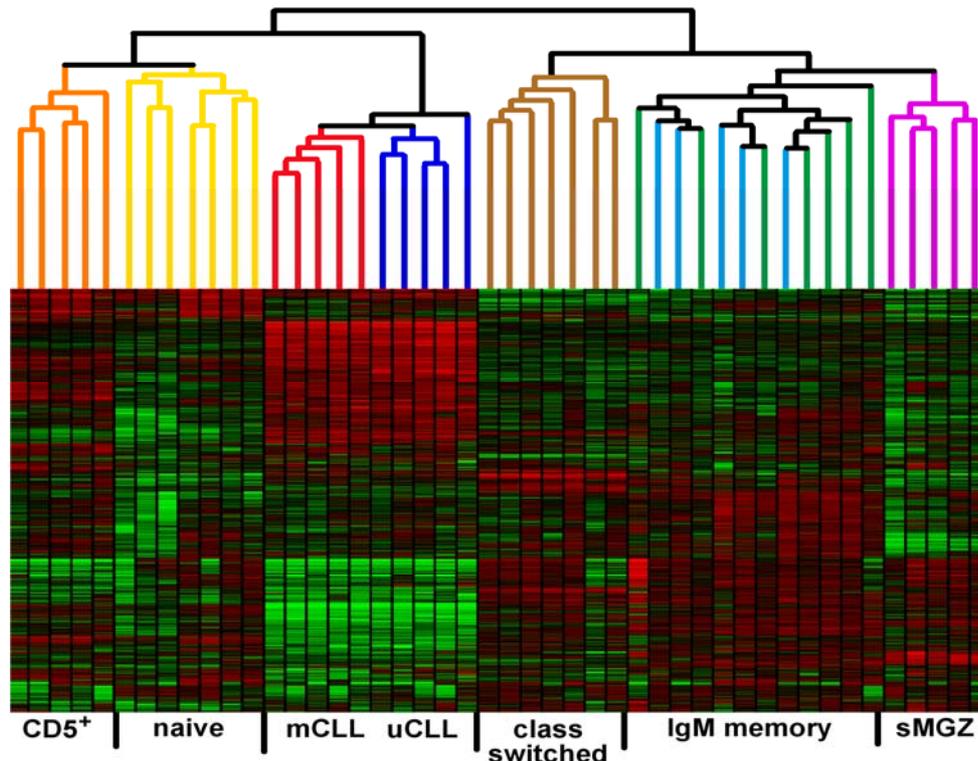


Abb.1 zeigt eine typische Auswertung einer Genprofilanalyse. Die Verzweigungen in der oberen Hälfte der Abbildung verraten die Verwandtschaft der CLL mit CD5⁺ und naiven B-Zell-Untergruppen, die rot-grüne Farbtabelle darunter ist ähnlich einer Landkarte für Genausprägungen, wobei rot für stark ausgeprägte Gene steht, und grün für schwach oder nicht ausgeprägte Gene.

Bei den vergleichenden Gen-Ausprägungs-Analysen konnten wir neue deregulierte Gene in den CLL-Zellen identifizieren, die in früheren Studien bei Vergleich mit den nicht "passgenauen" B-Zellen nicht identifiziert werden konnten. Ein Beispiel für den Nachweis solcher Gene bzw. deren Produkte, die dem Prozess der Krebsentstehung entgegenwirken, zeigt die Nahaufnahme einer gesunden Vorläufer-B-Zelle und einer Krebszelle in Abbildung 2.

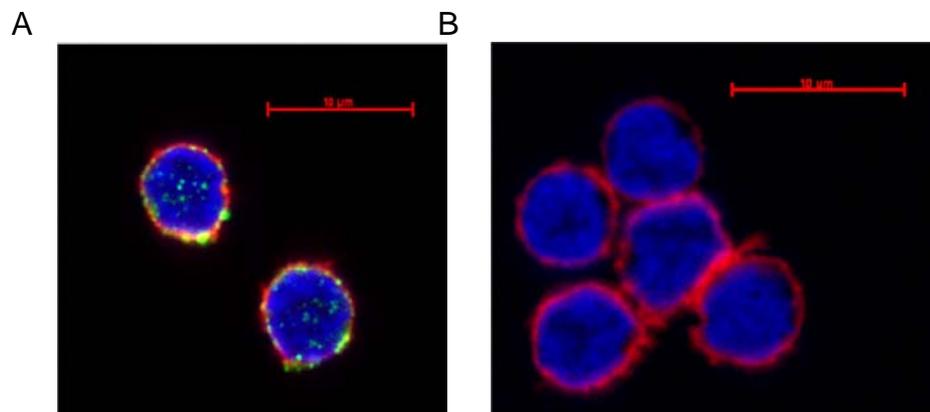


Abb. 2 zeigt den mikroskopischen Nachweis eines Tumorsuppressors in normalen CD5⁺ B-Zellen (Abb. A: grüne Strukturen innerhalb des blau gefärbten Zellkerns und des rot gefärbten Zellplasmas). CLL-Zellen haben diesen Tumorsuppressor verloren (nicht grün anfärbbar, Abb. B), was zur Entstehung der Leukämie beitragen kann.

Beiträge aus dem IFZ

Wir hoffen, in nun folgenden Studien weitere neue Einblicke in die Entstehung der CLL zu finden, vielleicht auch neue Ansatzpunkte für eine zielgerichtete Therapie. Das oben beschriebene Forschungsvorhaben wurde in enger Kooperation mit der Klinik für Hämatologie des Universitätsklinikum Essen (PD Dr. Dürig, Dr. Sellmann) durchgeführt, sowie mit Kollegen am Universitätsklinikum in Ulm. Für die anspruchsvollen Genprofil-Analysen konnten wir das BioChip-Labor des IFZ (Leitung PD Dr. Klein-Hitpaß) nutzen. Neben der Unterstützung durch die DeSEK wurde dieses Projekt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt. Ein Manuskript zur Beschreibung dieser Ergebnisse ist momentan bei einer internationalen Fachzeitschrift zur Publikation eingereicht.