

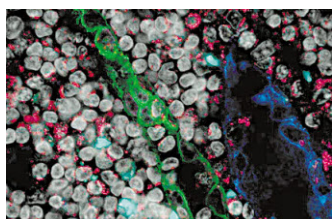
Im Labor für Immunologische und Molekulare Krebsforschung: vorn PMU-Absolvent Dr. Thomas Melchardt, der Leiter der Arbeitsgruppe OA Priv.-Doz. Dr. Alexander Egle, im Hintergrund Dr. Sabine Flenady und Dr. Daniela Asslaber.

BILD: SN/WILDBILD

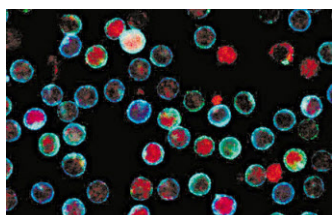
Die verdorrrende Leukämie

Ein Forscherteam an der 3. Medizinischen Universitätsklinik der PMU untersucht die Wechselwirkung der Leukämiezellen mit ihrer Umgebung, um so bessere Therapien gegen die chronisch lymphatische Leukämie zu entwickeln.

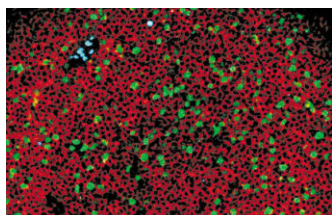
ALEXANDER EGLE



Leukämiezellen im Lymphknoten in Kontakt mit Gefäßen.



Leukämie Zellen gemischt mit Zellen des Immunsystems.



Leukämiezellen im Lymphknoten im sogenannten „Wachstumszentrum“ – grün gefärbt die wachsenden, rot die ruhenden Leukämiezellen.

Moderne Gesellschaften funktionieren durch ausgeprägte Arbeitsteilung und durch Regeln und Gesetze, die dafür sorgen, dass nicht nur das Recht des Stärkeren gilt.

Viele Millionen Jahre früher war es für die Entwicklung vielzelliger Organismen nötig, den Vermehrungs-„Willen“ der Einzelzelle unter die Kontrolle von Gesetzmäßigkeiten zu bringen, um ein geordnetes Miteinander zu ermöglichen. Jede unserer Körperzellen trägt dazu ein genetisches Programm, das im Kontext des Organismus eine Funktion vorgibt und vorbestimmt, dass Grenzen und Regeln eingehalten werden. Tumorzellen, wie beispielsweise Leukämiezellen, brechen aus diesem Regelwerk aus und vermehren sich ohne Rücksicht auf den Organismus, oft bis zu dessen Tod. Das geschieht in der molekularen Welt zum großen Teil durch zufällige Veränderungen im genetischen Programm: Das zelluläre „Gesetzbuch“ wird dabei durch kleine Veränderungen in einzelnen „Worten“ des Buches verändert und bekommt eine neue Bedeutung. Diese Veränderungen oder Mutationen bestimmen dann das Verhalten der Tumorzellen.

Die letzten Jahre brachten dabei zwei wesentliche Erkenntnisse, mit denen sich auch die Wissenschaftler an der 3. Med. Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität in Salzburg beschäftigen. Durch eine Revolution im Bereich der Sequenzierung (dem „Lesen der Buchstaben“) war klar geworden, dass viele Arten von Tumoren eine schier unübersehbare Anzahl verschiedener Mutationen tragen. Jüngste Untersuchungen zeigen, wie unglaublich „kreativ“ die Tumorzelle die Gesetze umgeht und dabei viele verschiedene „Lösungen“ für das gleiche Problem findet (z.B. die Umgehung der Wachstumskontrolle), was die Tumore schwer berechenbar macht. Häufig ist diese „Kreativität“ dann auch die Basis für Resistenzen, die sich gegen im ersten Moment erfolgreiche Therapieansätze bilden.

Die zweite Revolution liegt in der Erkenntnis, dass Tumorzellen trotz dieser kraftvollen genetischen Programmierung nicht unabhängig vom Körper existieren. Neben den wichtigen und lange bekannten Wechselwirkungen von Tumorzellen mit

dem Immunsystem wird zunehmend klar, dass sie intensive Beziehungen mit vielen gesunden Umgebungszellen im Organismus pflegen. Oft zwingen die Tumorzellen dabei die normalen Zellen, ihnen Hilfsdienste zu leisten, die das Tumorwachstum erst ermöglichen. Bei dieser „Versklavung“ ändern normale Körperzellen ihren Stoffwechsel zugunsten der Tumorzelle, ohne dabei die genetische Information zu beeinflussen. Das bedeutet, dass ein Angriff auf diese Prozesse möglicherweise viel weniger anfällig für die Entwicklung von Therapie-Resistenzen ist.

Eine Arbeitsgruppe an der 3. Med. Universitätsklinik beschäftigt sich seit Jahren intensiv mit diesem Wechselspiel zwischen Tumorgenetik und dem Tumormilieu. Die dabei untersuchte Erkrankung, die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), wird vom Autor nicht nur täglich in der hämatologischen Ambulanz ärztlich betreut, sie stellt auch ein besonders kompliziertes Mo-

Es geht darum, Wechselwirkungen zwischen Tumorgenetik und -milieu besser zu verstehen.

dell dieses Wechselspiels dar. Während die Leukämiezellen das Blut des Patienten förmlich überfluten und sich dabei die Zahl der weißen Blutkörperchen bis auf das fast 100-fache erhöhen kann, sind diese Zellen dem raschen Tod geweiht, sobald sie dem Körper entnommen werden. Nur auf speziellen sogenannten „Fütterer“-Zellen können die Leukämiezellen ein paar Tage überleben und eine ihrer wichtigsten Eigenschaften, die Vermehrung, gelingt so gut wie gar nicht. Das weist darauf hin, dass die Leukämiezellen aus sich selbst heraus die Eigenschaften für bösartiges Wachstum nicht unterhalten können.

In Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen am Universitätsklinikum und mit internationalen Partnern hat das Forscherteam wissenschaftliche Modelle entwickelt, um die Wechselwirkungen der Leukämie-Zellen mit ihrer Umgebung zu untersuchen und Signale zu identifizieren, die für ihre

Entwicklung unverzichtbar sind. Ziel ist es, diese Signale zu unterbinden und so zu neuen Therapien zu kommen. Tatsächlich konnte das Team beweisen, dass die Leukämiezellen das Immunsystem des „Wirtsorganismus“ aktiv steuern. Weitere Experimente zeigten auch, dass eine Unterbindung des sogenannten B- Zell-Rezeptor-Signalweges durch genetische Manipulation die Vermehrung und das Überleben der CLL- Zelle komplett blockieren kann. Im vergangenen Jahr sind bereits zwei neue Medikamente für die Behandlung der CLL international zugelassen worden, die nach diesem Prinzip wirken. Sie werden in der Klinik erfolgreich angewendet, allerdings zeigen sich erste Resistenzen auch auf diese neuartigen Medikamente.

Daher konzentrierte sich die Arbeitsgruppe auf Zielstrukturen mit kleinerem Resistenzpotential und fand dabei ein Gen in den sogenannten Stroma- Zellen, das für die „Fütterung“ der CLL-Zellen unverzichtbar ist. Ein Therapieansatz zur Ausschaltung dieses Signals müsste also nicht die genetische „Kreativität“ der Tumorzelle fürchten und wäre sicherer vor einer Resistenzentwicklung im Tumor. Eine solche Strategie würde sozusagen der Leukämie das Wasser abgraben, in dem sie den fruchtbaren Boden, auf dem sie sich entwickelt, austrocknet.

Derzeit arbeiten die Wissenschaftler daran, die Erkenntnisse aus der genetischen Welt und der Welt des Mikromilieus miteinander zu vereinen und erhoffen sich so ein besseres Verständnis für die Wechselwirkungen zwischen Tumor-Genetik und Mikroumgebung des Tumors. Es geht darum, die Achillesferse der Tumorzellen zu finden und so Therapien noch effizienter zu machen. So werden unter der Leitung von Klinikvorstand Univ. Prof. Dr. Richard Greil klinische Studien entwickelt und durchgeführt, die bestrebt sind, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse auch den Salzburger Patienten zur Verfügung zu stellen. Folgend dem Prinzip der Verbindung von Grundlagen- und klinischer Wissenschaft - in einer Institution, gemeinsam mit exzellenten Ärztinnen und Ärzten - als beste Garantie für eine optimale Patientenbetreuung.

Alexander Egle, Hämatologe und internistischer Onkologe, ist Oberarzt an der 3. Medizinischen Universitätsklinik der PMU in Salzburg, Leiter wissenschaftlicher Arbeitsgruppen und mehrfacher PMU-Wissenschaftspreisträger.