

Pressemitteilung**Wilhelm Sander-Stiftung****Bernhard Knappe**

26.05.2008

<http://idw-online.de/de/news261815>Forschungsprojekte
Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin
überregional**Chronische B-Zell-Leukämie: Neuer genetischer Faktor isoliert**

Die Therapie der B-Zell-chronisch-lymphatischen Leukämie ist schwierig und der Erfolg stark von genetischen Veränderungen in den Tumorzellen abhängig. Auf der Suche nach neuen genetischen Faktoren, die die Entwicklung dieser Leukämie beeinflussen und Ansatzpunkte für neue Therapieansätze bieten, isolierte das Forschungsteam um Prof. Peter Lichter vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg das neue Gen BRWD3. Sie wiesen nach, dass BRWD3 in den Leukämiezellen weniger aktiv ist als in normalen Lymphozyten. In einem von der Wilhelm-Sander-Stiftung geförderten Projekt versuchen die Forscher nun, die Funktion von BRWD3 zu identifizieren und zu klären, inwiefern sich eine Inaktivierung auf das Wachstum der Leukämiezellen auswirkt.

Die B-Zell-chronisch-lymphatische Leukämie (B-CLL) ist die häufigste Leukämie des Erwachsenenalters in Westeuropa. Sie ist charakterisiert durch die Akkumulation reifer B-Lymphozyten und einen sehr variablen Krankheitsverlauf: Während die Erkrankung bei einigen Patienten ohne Behandlung über viele Jahre hinweg ohne Symptome und Progredienz bleibt, schreitet sie bei anderen Patienten schnell fort und führt rasch zum Tode, wenn sie nicht therapiert wird. Im Gegensatz zu akuten Leukämien ist die B-CLL jedoch nach wie vor schwierig zu therapieren oder gar zu heilen. Dabei spielen verschiedene genetische Faktoren eine Rolle, deren heterogene Ausprägung in den Leukämiezellen offenbar für den sehr unterschiedlichen Krankheitsverlauf und Therapieerfolg verantwortlich ist. Zu den bisher identifizierten prognostischen Faktoren für einen aggressiven Krankheitsverlauf gehört u. a. der Verlust bestimmter Regionen auf den Chromosomen 11 und 17 in den Tumorzellen. Die wissenschaftliche Forschung konzentriert sich derzeit darauf, weitere genetische Faktoren zu identifizieren und die molekulare Basis der B-CLL aufzuklären, mit der Zielsetzung

- 1) anhand prognostischer Faktoren Risikopatienten erkennen zu können,
- 2) effektive und gerichtete Therapien zu entwickeln und
- 3) diese unter Berücksichtigung der individuellen Ausprägung der Faktoren anwenden zu können.

Ein sinnvoller Ansatz zur Entwicklung neuer Leukämietherapien besteht darin, deregulierte Signalwege zu korrigieren, die das Wachstum und Überleben der Tumorzellen stimulieren. Auf diese Weise kann eine effektive Bekämpfung der Tumorzellen bei minimaler Toxizität gegenüber normalen Zellen erreicht werden. Einen besonders interessanten Ansatzpunkt für neue Therapien stellt der STAT-Signalweg dar, da er an der Regulation des Zellwachstums beteiligt und in vielen hämatologischen Tumoren, auch in B-CLL, inadäquat aktiviert ist.

Mit dem Ziel, genetische Faktoren zu identifizieren, die die Entwicklung der B-CLL beeinflussen, untersuchten Dr. Claudia Kalla und Mitarbeiter in der Gruppe von Prof. Lichter einen spezifischen Chromosomenbruch in den Leukämiezellen. Sie isolierten das neue Gen BRWD3 auf Chromosom X, das durch diesen Bruch inaktiviert wurde, und fanden heraus, dass es generell in B-CLL-Zellen im Vergleich zu normalen B-Lymphozyten weniger aktiv ist. Diese Daten lassen darauf schließen, dass BRWD3 an der Entwicklung von B-CLL beteiligt ist. Diese Hypothese wird durch eine Studie von Martin Zeidler und Mitarbeitern gestützt, die nachweist, dass die Entstehung eines leukämieähnlichen Blut-Zell-Tumors in Fruchtfliegen von der Aktivität des Drosophila-BRWD3 beeinflusst wird. Diese Gruppe konnte auch zeigen, dass das Drosophila-BRWD3 als Teil des STAT-Signalweges wirkt.

Mit einer Serie verschiedener Experimente versuchen Dr. Kalla und Prof. Lichter derzeit, die Funktion des humanen BRWD3 zu identifizieren und zu klären, ob das Gen

1) in Analogie zum Drosophila-BRWD3 als Bestandteil des STAT-Signalweges aktiv und
2) an der Entwicklung von B-CLL beteiligt ist. Im Mittelpunkt der Untersuchungen steht die gezielte Veränderung der Aktivität des Gens, um Informationen darüber zu erhalten, welche Gene von BRWD3 reguliert werden und inwiefern sich eine Inaktivierung von BRWD3 - wie in B-CLL-Zellen nachgewiesen - auf das Zellwachstum auswirkt. Um die Bedeutung von BRWD3 für den Krankheitsverlauf von B-CLL beurteilen zu können, sollen die genetischen mit klinischen Daten korreliert werden.

Kontakt: Prof. Dr. Peter Lichter, Heidelberg

Tel: +49 (6221) 424609, Fax: +49 (6221) 424639,

e-mail: peter.lichter@dkfz.de, homepage: www.dkfz.de/en/genetics/

Die Wilhelm Sander-Stiftung fördert dieses Forschungsprojekt mit über 180.000 €.

Stiftungszweck der Stiftung ist die medizinische Forschung, insbesondere Projekte im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden dabei insgesamt über 160 Mio. Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Die Stiftung geht aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Weitere Informationen: www.wilhelm-sander-stiftung.de

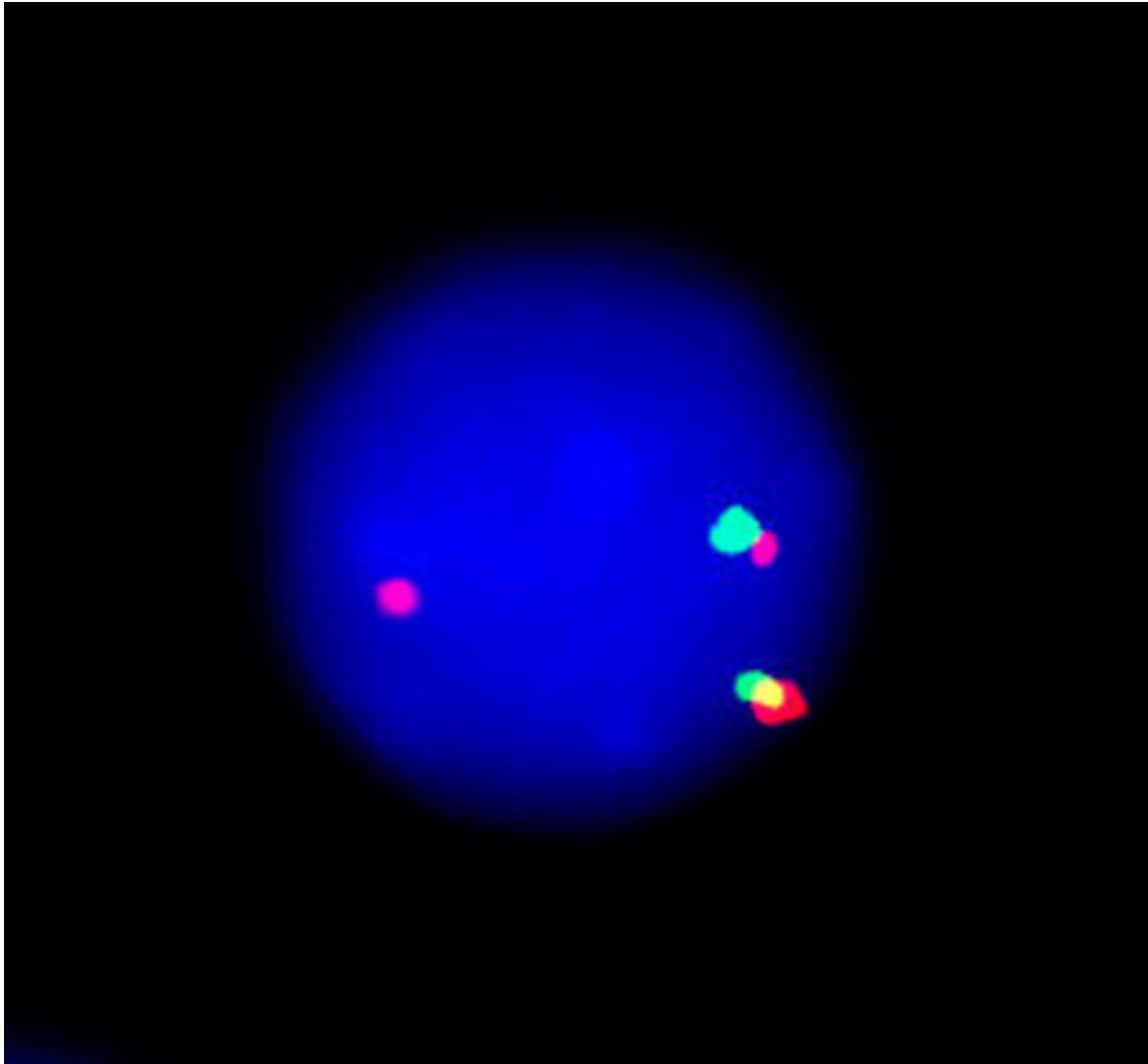


Abb. 1: Leukämiezelle mit einem intakten und einem gebrochenen BRWD3-Gen (drei rote Fluoreszenzsignale). Die Nachbarregion auf demselben Chromosom ist vom Chromosomenbruch nicht betroffen (zwei grüne Signale).
Experiment: Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (Isolierte, mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte Chromosomenteile erkennen die ihnen entsprechenden Regionen auf ganzen Chromosomen in Zellkernen und binden an diese, so dass diese Regionen im Mikroskop sichtbar werden).
Quelle: Dr. Claudia Kalla und DKFZ