

ÖGHO-Frühjahrstagung: chronische lymphatische Leukämie

Adhäsionsmoleküle als mögliche therapeutische Ziele

In den letzten Jahren tritt zunehmend die Bedeutung des Tumor-Mikromilieus für die Pathophysiologie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zutage. Adhäsionsmoleküle sind zentrale Regulatoren der Interaktionen von Leukämiezellen innerhalb des Tumor-Mikromilieus und stellen somit mögliche zukünftige therapeutische Angriffspunkte in der Behandlung dar.

Die chronische lymphatische Leukämie

Die CLL gehört zu den niedrigmalignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und ist die häufigste Leukämieform im Erwachsenenalter in der westlichen Welt. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Während die Krankheit bei manchen Patienten für viele Jahre keiner Therapie bedarf, schreitet die Erkrankung bei anderen Patienten hingegen sehr rasch fort.

Da der heterogene klinische Verlauf die Vorhersagbarkeit erschwert, werden molekulare und genetische Faktoren zur Prognose herangezogen. Neben dem Klassifizierungssystem nach Rai (Rai et al 1975) oder Binet (Binet et al 1981) erlauben dabei vor allem das Vorhandensein von ungünstigen genetischen Aberrationen und das Ausmaß von Mutationen des B-Zell-Rezeptors eine prognostische Aussage über den klinischen Verlauf. Eine Prognose kann aber auch durch Expressionsanalysen von zellulären Markern wie ZAP-70, CD38 oder VLA-4 (s. unten) gestellt werden. Hohe Expression dieser Marker geht statistisch signifikant mit einer aggressiveren Erkrankung einher, verbunden mit verkürztem therapiefreiem und Gesamtüberleben. Trotz großer Fortschritte im Verständ-



T. Hartmann, Salzburg: „Eine VLA-4-Blockade könnte in dualer Weise therapeutisch wirken, zum einen durch Verhinderung des Wiedereintritts in supportive Nischen und zum anderen durch Mobilisierung der leukämischen Zellen von der schützenden Nische ins periphere Blut.“

nis der Pathophysiologie und durch neuartige chemoimmuntherapeutische Behandlungsansätze deutlich verbesserter Remissionsraten (Keating et al 2005; Bosch et al 2008), bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung. Ein großes Problem stellt insbesondere auch das Auftreten von Rezidiven nach kompletter

remission von kleinzelligen B-Lymphozyten im peripheren Blut, im Knochenmark und in den sekundären lymphatischen Organen. Nach heutigem Wissensstand ist diese Akkumulierung zum einen auf Defekte in der Apoptose-Maschinerie, zum anderen aber auch auf die Proliferation und Überlebensvorteile der malignen Zellen in bestimmten Nischen im Gewebe zurückzuführen (Pleyer et al 2009). Hierbei könnten Ungleichgewichte in der Expression und der Signalgebung von Adhäsionsmolekülen zur Pathogenese und Progression beitragen.

Remission dar. Die wiederholten Behandlungen dieser Patienten führen in vielen Fällen zu einer Resistenzentwicklung gegenüber konventionellen Therapieansätzen.

Die Bedeutung des Tumor-Mikromilieus in der CLL

Die Ursachen der Entstehung der CLL sind letztendlich ungeklärt. Neben genetischen Veränderungen in der B-Zelle selbst, die im Lauf des Lebens erworben werden, geht man auch von einem Beitrag des Immunsystems sowie der direkten Umgebung des Tumors aus. Die CLL beruht auf einer Akkumulie-

Experimentelle Ansätze

Adhäsionsmoleküle sind zentrale Regulatoren von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen im Gewebe. Daneben spielen Adhäsionsmoleküle wie die Integrine oder CD44 eine entscheidende Rolle für das sogenannte „homing“, d.h. die gerichtete Wanderung von hämatopoetischen Stammzellen ins Knochenmark und andere lymphatische Organe sowie deren Retention in bestimmten Nischen (Lapidot et al 2005). Um in diese Organe eintreten zu können, müssen die Zellen mit spezifischen endothelialen Liganden interagieren und dabei in der Lage sein, trotz der Scherkraft des kon-

tinuierlichen Blutflusses auf den Blutgefäßen anzuhalten, nachfolgend zu den interendothelialen Zellkontaktbereichen zu wandern und diese zu durchdringen. Die hohe Homologie von Adhäsionsmolekülen zwischen dem humanen und dem murinen System erlaubt es, das Homing-Verhalten von leukämischen Zellen mithilfe von sogenannten adoptiven Transfere von humanen Zellen auf immundefiziente Mäuse zu untersuchen. Dabei werden die humanen CLL-Zellen in die Schwanzvene der Mäuse injiziert und nach wenigen Stunden wird der Verbleib der injizierten Leukämiezellen in den einzelnen Organen der Mäuse mithilfe von humanspezifischen Antikörpern via Durchflusszytometrie ermittelt. Die Anzahl der humanen Zellen in den einzelnen Organen und der zeitliche Verlauf der Einwanderung stellen dabei ein Maß für die Fähigkeit der Leukämiezellen dar, diese Organe zu infiltrieren. Zusätzlich kann mit einem videomikroskopischen Ansatz mithilfe sogenannter Flusskammern, die den Blutfluss in den Gefäßen simulieren, die transmigratorische Fähigkeit von Leukämiezellen durch eine Schicht von humanen Blutgefäßzellen untersucht werden.

Eigene Untersuchungen

Unsere Untersuchungen zur Migrationskapazität der CLL-Zellen zeigten, dass die Einwanderung der leukämischen Zellen in bestimmte Organe von der Expression entsprechender Integrine abhängig ist. CLL-Zellen mit einer geringen Expression des LFA-1-Integrins waren nicht in der Lage, unter Flussbedingungen auf einer Endothelschicht, welche die Situation im Lymphknoten imitiert, anzuhalten. Entsprechend fehlte ihnen die Kapazität, im In-vivo-Experiment in die Lymphknoten der Mäuse auszuwandern. Auf der anderen Seite ist die funktionelle Expression des VLA-4-Integrins auf den Leukämiezellen für die Einwanderung der malignen Zellen ins Knochenmark unabdingbar (Hartmann et al 2009). Dabei ist besonders interessant, dass die Expression von VLA-4 erst kürzlich als neuer prognostischer Faktor in der CLL vorgeschlagen wurde (Gattei et al 2008). Eine hohe VLA-4-Expression auf den CLL-Zellen zeichnet dabei eine Untergruppe von Patienten mit einem be-

Relative VLA-4-Expression			
Risikoparameter	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose	Signifikanz (p-Wert)
CD38	1,1	7,0	0,0004
IgVH-Mutationsstatus	1,0	4,5	0,001
Chromosomale Aberrationen	1,0	5,6	0,01

nach Hartmann et al 2009)

Tab.: Relative VLA-4-Expression in verschiedenen CLL-Risikogruppen. Risikogruppen sind dabei nach den Standard-Schwellenwerten definiert: CD38 (Expression auf <30% günstig vs. ≥30% ungünstig), Mutationsstatus (>2% mutiert günstig vs. ≤2% ungünstig), Aberrationen: günstig (normal, Deletion 13q) vs. ungünstig (Trisomie 12, Deletion 11q, Deletion 17p)

schleunigten klinischen Progressionsverhalten sowie kürzerem Gesamtüberleben und kürzeren Zeiten bis zur Erstbehandlung aus, während eine geringe oder komplett fehlende VLA-4-Expression einen indolenten Verlauf der Erkrankung prognostiziert. Außerdem korreliert das Vorhandensein dieses Markers mit dem Auftreten anderer prognostischer Marker (Tab.; Hartmann et al 2009). In besonderer Weise trifft das auf den Marker CD38 zu, der mit der Proliferation der Tumorzellen im lymphatischen Gewebe in Verbindung gebracht wird. Angesichts der großen Bedeutung, die dem Tumor-Mikromilieu in der CLL zugeschrieben wird, könnte das Fehlen

von VLA-4- und CD38-Expression in der Patientengruppe mit einem prognostisch niedrigen Risiko den Zellen einen Überlebensnachteil bringen. Offensichtlich restringiert es zirkulierende CLL-Zellen vom Wiedereintritt in supportive Nischen, die Überlebensvorteile oder proliferativen Stimulus bieten. Daraus könnte sich eine verlangsamte Progression ableiten, die den klinisch günstigeren Verlauf dieser Gruppen zumindest teilweise erklären könnte. Weiters ist bekannt, dass das VLA-4-Integrin eine bedeutende Rolle für die Retention von Stamm- und Vorläuferzellen im Knochenmark hat. Natalizumab, ein monoklonaler blockierender Anti-VLA-

Wirkungsweise der VLA-4-Blockade

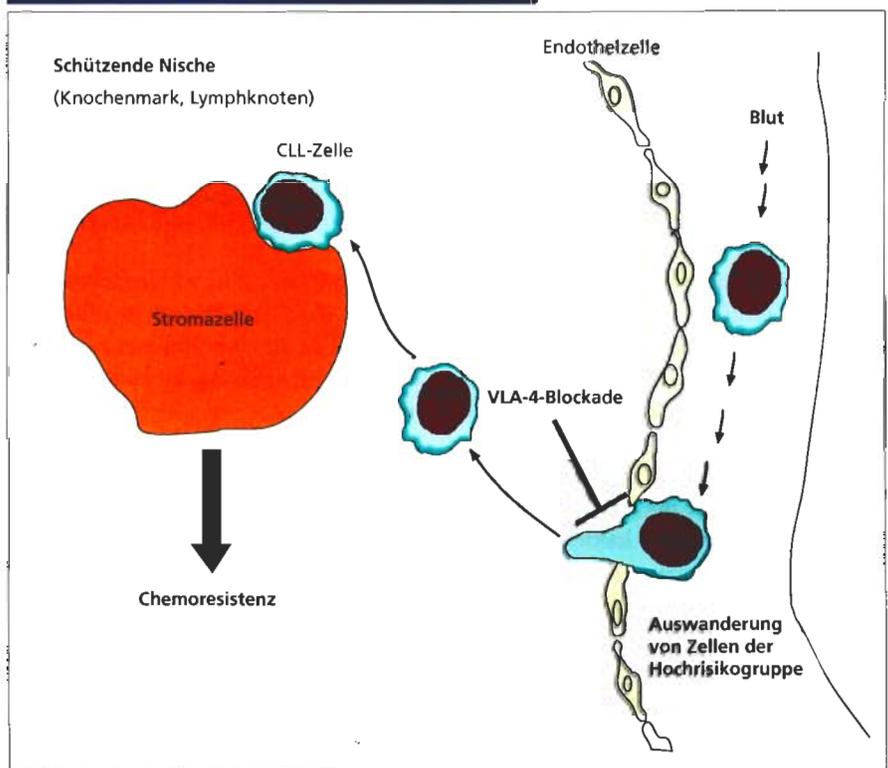


Abb.: Hypothese zur Wirkungsweise der VLA-4-Blockade in der CLL

4-Antikörper, der zur Behandlung von multipler Sklerose zugelassen ist, führt zur Mobilisierung von Progenitorzellen im Blut der therapierten Patienten. VLA-4 ist auch in der Lage, durch Adhäsion von leukämischen Zellen an Knochenmark-Stroma Chemoresistenz zu vermitteln (Schmidmaier und Baumann 2008).

Fazit

Eine VLA-4-Blockade könnte somit in dualer Weise therapeutisch wirken, zum einen durch Verhinderung des Wiedereintritts in supportive Nischen und zum anderen durch Mobilisierung der leukämischen Zellen von der schützenden Nische ins periphere Blut. Die ins Blut ausgeschwemmten Zellen könnten dadurch einer Therapie gegenüber sensitiviert werden. Aktuelle Untersuchungen befassen sich zusätzlich mit der Rolle wei-

terer Adhäsionsmoleküle wie z.B. CD44, die unter Umständen an dem Wechselspiel der Leukämiezellen mit dem Immunsystem beteiligt sind und somit einen Beitrag zur Proliferation der Tumorzellen leisten.

Literatur:

- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S and Gremy F, *Cancer* 1981; 48: 198-206
- Bosch F, Ferrer A, Villamor N, Gonzalez M, Briones J, Gonzalez-Barca E, Abella E, Gardella S, Escoda L, Perez-Ceballos E, Asensi A, Sayas MJ, Font L, Altes A, Muntanola A, Bertazzoni P, Rozman M, Aymerich M, Gine E and Montserrat E, *Clin Cancer Res* 2008; 14: 155-161
- Gattei V, Bulian P, Del Principe MI, Zucchetto A, Maurillo L, Buccisano F, Bomben R, Dal-Bo M, Luciano F, Rossi FM, Degan M, Amadori S and Del Poeta G, *Blood* 2008; 111: 865-73
- Hartmann TN, Grabovsky V, Wang W, Desch P, Rubenzer G, Wollner S, Binsky I, Vallon-Eberhard A, Sapoznikov A, Burger M, Shachar I, Haran M, Honczarenko M, Greil R, Alon R, *Cancer Res* 2009; 69(7): 3121-30

- Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A and Kantarjian H, *J Clin Oncol* 2005; 23: 4079-4088
- Lapidot T, Dar A, Kollet O, *Blood* 2005; 106: 1901-10
- Pleyer L, Egle A, Hartmann TN and Greil R, *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 405-18
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS, *Blood* 1975; 46: 219-34
- Schmidmaier R, Baumann P, *Curr Med Chem* 2008; 15: 978-90

Autorin:

Dr. Tanja N. Hartmann

Labor für Immunologische und Molekulare Krebsforschung

Universitätsklinik für Innere Medizin III mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie und

Rheumatologie

Medizinische Privatuniversität Salzburg

E-Mail: t.hartmann@salk.at

onk100363

pharma-news

Roche: Kampf gegen Krebs in Afrika

Subsahara-Afrika: Die Zahl der Krebserkrankungen steigt rasch, Onkologie-Fachleute sind Mangelware. Roche und die IAEA (International Atomic Energy Agency) wollen die Lage verbessern und haben ein gemeinsames, bislang einzigartiges Projekt auf die Beine gestellt: EDUCARE (EDUCation for Cancer in African Regions) soll einen Wissens- und Know-how-Austausch zum Thema Krebskontrolle ermöglichen – für Gesundheitsfachleute in Ländern südlich der Sahara.

Maturin Tchoumi, General Manager von Roche Südafrika, dazu: „Als führendes Unternehmen in der Onkologie setzen wir unser Know-how und unsere Ressourcen dazu ein, die Qualität der Aus- und Weiterbildung in diesem Bereich in den ärmsten Ländern der Welt zu verbessern. Eine Grundausbildung in der Onkologie gibt es in Afrika praktisch nicht. Indem wir unser Wissen und unsere Kompetenzen vor Ort zur Verfügung stellen, tragen wir zu einer echten und nachhaltigen Verbesserung bei.“



Die wichtigsten Vorhaben von EDUCARE sind:

- Kompetenzzentren im Bereich Krebs verknüpfen und dadurch ein regionales Ausbildungsnetzwerk aufbauen;
- übergreifende Trainings mithilfe des Netzwerks;
- einen Lehrplan zur Krebskontrolle, der auf die Bedürfnisse der Region abgestimmt ist, ausarbeiten und einführen;
- ein webbasiertes Portal aufbauen, um Lehrplaninhalte zu verbreiten: Diese „Virtual University for Cancer Control“ (VUCC) wird die erste Plattform dieser Art für Gesundheitsfachleute in Afrika sein.

EDUCARE konzentriert sich vorerst auf die vier Pilotländer Ghana, Sambia, Tansania und Uganda. Ein Expertenausschuss mit

Vertretern von Roche, der IAEA und der WHO leitet das Programm. Fünf Jahre lang soll das Projekt laufen, im ersten Jahr möchte EDUCARE über 200 Gesundheitsfachleute erreichen. Ein erstes Meeting fand im Mai statt.

Quelle: Roche Austria GmbH