

Den Blutkrebs aufhalten

Das MHH-Verbundprojekt TARGET-MPN untersucht, warum sich myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zielgerichteter Therapie entziehen und zu Leukämien weiterentwickeln.

Hämatopoetische Stammzellen versorgen uns ein Leben lang mit frischem Blut und stellen sicher, dass unser Immunsystem funktioniert. Die Blutstammzellen befinden sich bei erwachsenen Menschen im Knochenmark. Dort teilen sie sich und entwickeln sich zu neuen reifen Blutzellen wie roten und weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen. Normalerweise ist dieser Vorgang strikt reguliert. Bei den sogenannten myeloproliferativen Neoplasien (MPN), einer Gruppe von bösartigen Knochenmarkerkrankungen, gerät der Prozess aufgrund von Mutationen in den Stammzellen jedoch außer Kontrolle und Blutkrebs entsteht. MPN betreffen vor allem ältere Menschen und sind in der Regel durch einen langsamen Verlauf gekennzeichnet. Bislang gibt es keine medikamentöse Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankungen verhindern kann. Einziger Ausweg ist bislang eine Stammzelltransplantation, die aufgrund der damit verbundenen Risiken jedoch nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenem Krankheitsstadium angezeigt ist.

Zwar sind bereits eine Reihe genetischer Veränderungen entdeckt worden, die zu den verschiedenen MPN-Krankheitsbildern führen und eine genauere Abgrenzung in der Diagnose erlauben. Welche übergeordneten molekularen Mechanismen aber dafür verantwortlich sind, dass eine MPN-Erkrankung unter Behandlung bestehen bleibt oder sogar fortschreitet, ist noch nicht bekannt. Das will jetzt die Forschungsgruppe „TARGET-MPN“ klären. Unter der Leitung von Professor Dr. Florian Heidel, Direktor der [Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation](#) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), suchen die Forschenden nach neuen Ansätzen, um den Verbleib der erkrankten Zellen zu verhindern und das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert das multizentrische Verbundprojekt über vier Jahre mit insgesamt 5,1 Millionen Euro, davon 1,5 Millionen Euro an Projekte der MHH.

Ausbreitung der Zellklone

Die Arbeiten an der MHH beschäftigen sich mit der Frage, welchen Einfluss Zellumgebung und Zellkommunikation, also die Nachrichtenübertragung von einer Zelle zur anderen dabei haben. „Wir schauen uns etwa bestimmte Signalwege in den Zellen an, die durch das Enzym JAK2 gesteuert werden“, sagt Professor Heidel. JAK2 ist an vielen Vorgängen der Zellteilung und Zellentwicklung beteiligt. Eine bestimmte Mutation im JAK2-Gen sorgt dafür, dass sich die Blutstammzellen ständig weiterteilen und löst so MPN aus. Die Forschenden wollen untersuchen, wie die Signalwege im Laufe der Krankheitsentwicklung verändert werden und welche Faktoren in der Zellumgebung sie direkt oder indirekt beeinflussen.

Mutationen in den blutbildenden Stammzellen entstehen schon früh. Im Laufe des Lebens verändern sich die Zellen in ihrer genetischen Zusammensetzung, und es bilden sich unterschiedliche Zellklone. Während der Alterung des blutbildenden Systems kommt es zu einer Ausbreitung dieser Klone, die weiter entarten können und die Krankheit schließlich in eine akute Leukämie übergehen lassen. Dabei spielen auch epigenetische Prozesse eine wichtige Rolle. Sie steuern, welche Gene an- oder ausgeschaltet werden und welche Eigenschaft eine Zelle hat. „Die Epigenetik hat Einfluss darauf, ob und wann eine MPN-Erkrankung fortschreitet“, erklärt Professor Heidel. „Wenn wir

wissen, welche epigenetischen Regulatoren für das Wachstum der Zellklone und ihre Umwandlung in aggressive Tumorzellen beteiligt sind, können wir dort ansetzen und das Umschlagen der Erkrankung in eine aggressive Leukämie verhindern.“

MPN-Fallzahlen werden steigen

Die Bedeutung von MPN in der Krebsmedizin wird nach Einschätzung des Hämatologen noch zunehmen. Bereits jetzt ist sie in Deutschland der vierthäufigste Grund für eine Vorstellung im Erwachsenenalter beim niedergelassenen Hämatologen und Onkologen. Und weil der Anteil alter Menschen innerhalb der Bevölkerung im Rahmen des demographischen Wandels weiter steigen wird, werden die Fallzahlen dieser mit dem Alter einhergehenden Erkrankung ebenfalls ansteigen.

Außer der Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, die Teil des [Comprehensive Cancer Center \(CCC\)](#) der MHH ist, sind folgende Einrichtungen an der Forschungsgruppe beteiligt: das Universitätsklinikum Freiburg, die Charité Universitätsmedizin Berlin, das Universitätsklinikum Ulm, das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg, das Universitätsklinikum Halle/Saale, die Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, sowie in Österreich die Paris-Lodron-Universität Salzburg und das Universitätsklinikum Graz.

Text: Kirsten Pötzke