

Infokarte 3

Leukämien

Leukämien (Blutkrebs) sind maligne Erkrankungen des blutbildenden und des lymphatischen Systems. Die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) stellen das Immunsystem des Körpers dar, welches den Organismus z. B. gegen Bakterien und Viren verteidigt. Bei einer Leukämie vermehren sich die noch unreifen Vorstufen der Leukozyten so stark, dass einerseits das Immunsystem durch einen Mangel an reifen Leukozyten geschwächt ist, andererseits auch die Bildung anderer Blutzellen, wie den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und den Blutplättchen (Thrombozyten), beeinträchtigt ist.

Leukämien teilt man entsprechend dem Krankheitsverlauf und der Sorte der entarteten Zellen ein in akute und chronische Leukämien, die wiederum untergliedert werden in myeloische bzw. lymphatische Leukämien.

Bei einer **myeloischen Leukämie** sind die blutbildenden myeloiden Vorläuferzellen entartet (myelo-, Wortbildungselement mit der Bedeutung „das Knochenmark betreffend“, abgeleitet von gr. myelos = Mark), während die **lymphatische Leukämie** überwiegend die Lymphozyten und deren Vorläuferzellen betrifft.

In Deutschland erkranken jährlich fast 10.000 Personen an Leukämien, darunter viele Kinder. Die Leukämie, als Weißblütigkeit benannt, beschrieb Rudolf Virchow bereits 1845 als Krankheit der Leukozyten mit Vergrößerung der Milz, Leber und Lymphdrüsen sowie Zellwucherungen im Knochenmark.

Heute geht man in der auf Leukämie gerichteten Forschung davon aus, dass, durch verschiedene äußere (u. a. chemische Substanzen, Viren, Strahlen) und innere Faktoren (gene-

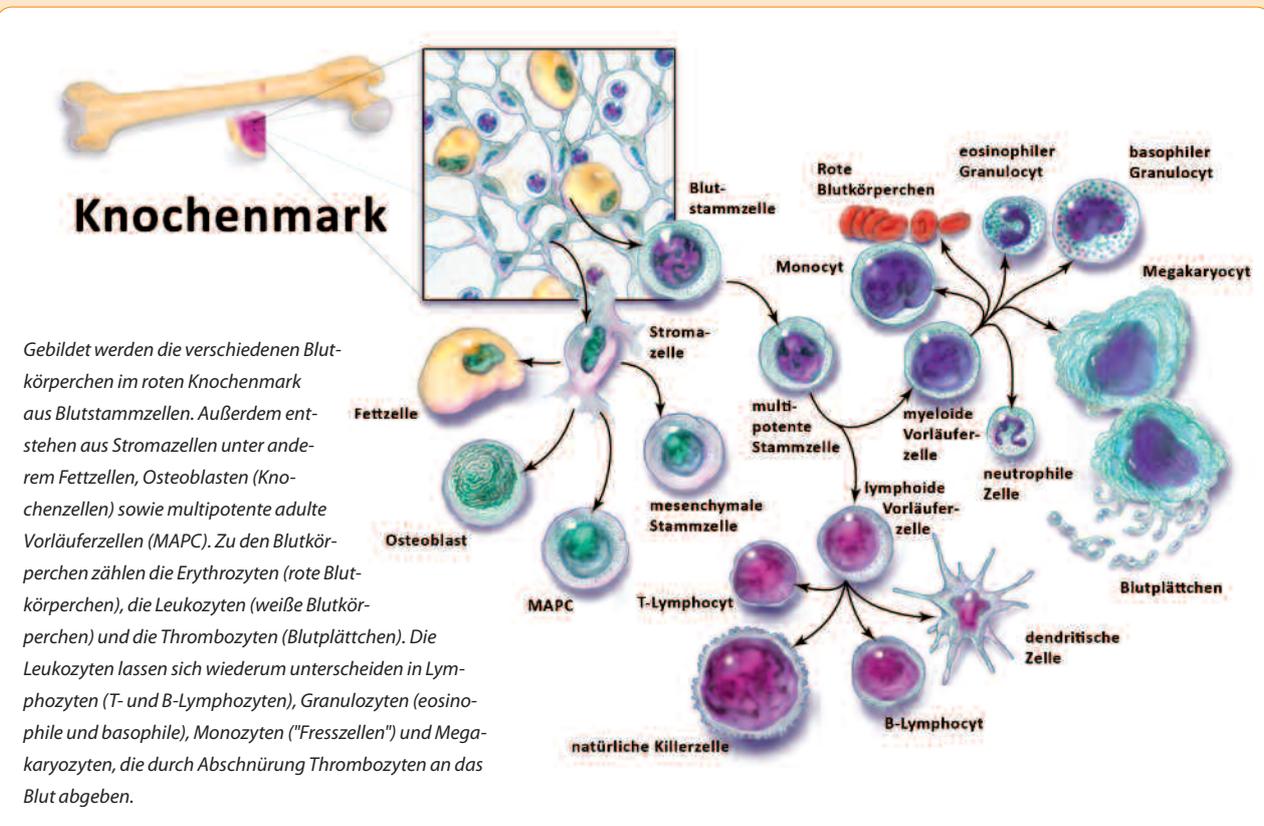


Abb. 1: Die Blutzellen und deren Entwicklung aus Blutstammzellen des roten Knochenmarkes. (Abbildung: Andrew Swift, Scientific American, 06/2004).

Infokarten

Modul 1 Medizinische Genomforschung

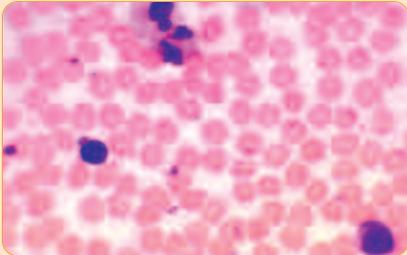


Abb. 2: Blutbild eines gesunden Menschen. Die roten Blutkörperchen (hellrosa) machen den Hauptanteil der Blutzellen aus. (G. Wabnitz, Heidelberg)

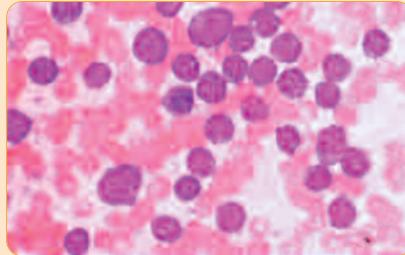


Abb. 3: Blutbild der akuten myeloischen Leukämie (AML). Es ist eine krankhafte Vermehrung myeloider Leukozyten (dunkellila gefärbt) zu beobachten. (K.P. Hellriegel, Berlin)

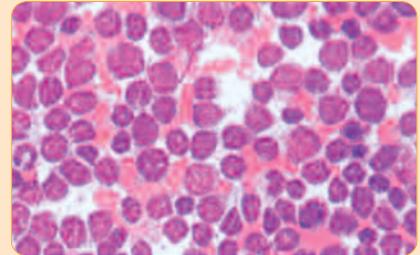


Abb. 4: Blutbild der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Es liegt eine starke Überproduktion lymphoider Leukozyten (dunkellila gefärbt) vor. (K.P. Hellriegel, Berlin)

tische Veranlagungen) verursacht, eine unkontrollierte Vermehrung und Differenzierung der blutbildenden Stammzellen zu einer irregulären Blutbildung führen. Auch die normale Apoptose der Leukozyten ist gestört.

Es entsteht eine Anämie durch den Mangel an Sauerstoff transportierenden Erythrozyten, ein Mangel an blutungsstillenden Thrombozyten und ein Mangel an funktionstüchtigen Leukozyten mit den entsprechenden Folgeerscheinungen, wie u. a. einer Beeinträchtigung der Immunabwehr.

Wie bereits bei den Ursachen für Krebserkrankungen angeführt, wurden auch bei Leukämien in den Tumorzellen typische chromosomale Anomalien (u. a. Translokationen, Deletionen, Inversionen, Polyploidien) festgestellt.

Die **chronisch myeloische Leukämie** (CML) weist im Blutbild erheblich mehr Leukozyten auf, als das normalerweise der Fall ist.

Die CML war die erste maligne Krebserkrankung, für die ein spezifischer Chromosomendefekt nachgewiesen werden konnte. Es handelt sich dabei um eine reziproke Translokation zwischen den Enden der langen Arme der Chromosomen 9 und 22, die zu einem abnormen Gebilde führt, dem „Philadelphia-Chromosom“, benannt nach dem Ort seiner ersten Beschreibung. In 95 % aller CML kommt es zu dieser Chromosomenveränderung, die zur Aktivierung eines Proto-Onkogens auf dem Chromosom 22 führt. Das dadurch codierte Fusionsprotein mit erhöhter Tyrosinkinaseaktivität veranlasst die leukämische Zelle zu exzessiver Zellteilung.

Auch für die **chronisch lymphatische Leukämie** (CLL) sind reziproke Chromosomen-Translokationen typisch (Chromosomen 11 und 14), wodurch ein Fusionsgen wirksam wird, dessen Fusionsprotein letztendlich zur Entartung der Lymphozyten beiträgt. Wie bei der CML entwickelt sich auch die CLL langsam (oft über mehrere Jahre hinweg) und betrifft meistens Menschen ab dem 45. Lebensjahr.

Die **akute myeloische Leukämie** (AML), die innerhalb weniger Wochen schnell und heftig auftritt, hat als Hauptmerkmal gegenüber dem Normalblut die stark vermehrte Anzahl unreifer Leukozyten (Myeloblasten) (Abb. 2-3). Bei Erwachsenen (mit einem Altersgipfel über 60 Jahren) ist die AML die häufigste akute Leukämie, während sie bei Kindern erst an zweiter Stelle steht.

Dafür ist die **akute lymphatische Leukämie** (ALL) bei Kindern die häufigste Leukämie-Variante, während sie bei Erwachsenen seltener auftritt. Nach den Daten des Kinderkrebsregisters (2007) ist die ALL (Abb. 4) für insgesamt 29 % aller Krebserkrankungen bei Jugendlichen unter 15 Jahren verantwortlich.

Die häufigste zytogenetische Veränderung bei der ALL im Kindesalter ist eine Translokation zwischen den Chromosomen 12 und 21.

Aber auch die bei der CML bereits beschriebenen Philadelphia-Translokation kann gelegentlich bei der ALL nachgewiesen werden. Während jedoch weniger als 5 % der betroffenen Kinder diesen Defekt aufweisen, findet er sich bei den über 60-jährigen ALL-Patienten in mehr als 50 % der Fälle. Die unterschiedlichen Translokationen im Kindes- und Erwachsenenalter geben eine Teil-Erklärung für die besseren Heilungschancen von Kindern mit ALL (bis 80 %) im Vergleich zu Erwachsenen (30 bis 40 %) beim Einsatz der Chemotherapie in Verbindung mit therapeutischen Antikörpern und Blut-Stammzellen.

Mit der Entdeckung von Krebsstammzellen hatten Krebsforscher des Nationalen Genomforschungsnetzes auch eine Antwort auf die Frage, wer für die Resistenz der Krebszellen gegenüber bestimmten Therapien verantwortlich ist (GENOMXPRESS 2007, Sonderausgabe, S. 14). Dadurch, dass sich diese Stammzellen im Knochenmark in einer Art „Tiefschlaf“ befinden und sich nicht teilen, entziehen sie sich der Chemotherapie. Gegenwärtig untersuchen die Wissenschaftler, wie die Krebsstammzellen von Leukämiepatienten wieder zur Teilung angeregt werden können, um sie durch die anschließende Chemotherapie dauerhaft zu vernichten.