Maßgeschneiderte Therapie bei Leukämien

Die bisherigen Entwicklungen bei Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Leukämien haben stets eine Vorreiterrolle in der Onkologie gespielt. Die Wirksamkeit vieler Chemotherapeutika wurde zuerst bei Leukämien erprobt und etabliert, bevor sie auch bei soliden Tumoren eingesetzt wurden. Die ersten wirksamen Substanzen in der Onkologie – Mustargen, Cyclophosphamid, Methotrexat, Doxorubicin und Daunorubicin – haben ihre Heilwirkung zuerst bei Lymphomen und akuten Leukämien entfaltet. In Fortsetzung dieser Tradition ist die Entwicklung von Imatinib für die chronische myeloische Leukämie (CML) als Prototyp der ersten molekular gezielten Therapie aufzufassen. Dieses Prinzip der „targeted therapy“, von der Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms bis zur Identifizierung der Rolle der BCR-ABL-assoziierten Tyrosinkinase als ursächlichem „Übeltäter“ der CML, konnte inzwischen auch auf einige solide Tumoren übertragen werden. Untersuchungen zur Resistenzentwicklung nach Einführung von Imatinib haben viel zum Verständnis der molekularen Mechanismen der Tumoresistenz und zur anschließenden Entwicklung innovativer Moleküle zur Resistenzüberwindung beigetragen. Sie sind Paradebeispiele für den Fortschritt von molekularer Medizin und Genomforschung geworden.

Durch die aus der Molekularbiologie gewonnenen Kenntnisse kommen wir zu der Einsicht, dass die Leukämien sehr heterogene Krankheiten sind. Sie lassen sich auf der Grundlage ihrer immunologischen und genetischen Eigenschaften in eine Vielzahl von Subtypen gliedern. Durch Kombination verschiedener Methoden der Molekulardiagnostik sind wir jetzt in der Lage, diese Subtypen korrekt zu erfassen und einem jeweiligen prognostischen Profil zuzuordnen. Angesichts der kontinuierlichen Erweiterung des Spektrums bekannter genetischer Marker ist die Einteilung der akuten und chronischen Leukämien einem dynamischen Prozess unterworfen, der zunehmend auch therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Dies kann am Beispiel der akuten myeloischen Leukämie verdeutlicht werden: Die Identifizierung von Nukleophosmin-(NPM1-) oder FLT3-Mutationen bei vielen Patienten mit normalem Karyotyp erfordert eine neue Kategorie für diese Subgruppen mit ganz unterschiedlichen Prognosen. Dementsprechend werden zurzeit zielgerichtete Substanzen entwickelt und erprobt. Die Artikel in diesem Heft geben eine Übersicht über die wesentlichen molekularen Parameter, die für die Klassifikation der akuten und chronischen Leukämien relevant und zur Entwicklung optimaler Therapiestrategien unerlässlich sind.

Des Weiteren häufen sich aktuell Hinweise darauf, dass Leukämien hier-

archisch gegliedert sind und sich von wenigen selbsterneuernden Leukämienstammzellen (LSC) ableiten. In Analogie zu normalen hämatopoetischen Stammzellen befinden sich die LSC im Schutz der Knochenmarknischen und teilen sich nur langsam, so dass sie nicht von den üblichen Chemotherapeutika, u.a. auch Imatinib im Fall der CML, angegriffen werden. Sie produzieren ein Vielzahl heterogener Leukämiezellen, die sich in der Peripherie erkennen und typisieren lassen. Geschützt in der Nische und mit extrem langsamer Teilungskinetik, sind die LSC sehr wahrscheinlich für eine minimale Resterkrankung und Erkrankungsrezidive verantwortlich. Der Nachweis einer ursächlichen Beteiligung von LSC an der Leukämieentstehung muss daher zu einer Änderung der Therapiestrategien führen. Es müssen nicht nur die erkennbaren, relativ differenzierten Leukämiezellen behandelt, sondern auch die in den Knochenmarknischen gut geschützten, therapieresistenten LSC abgetötet werden. Dabei spielen offensichtlich sowohl Adhäsionsmoleküle als auch Kontakte zwischen LSC und zellulären Determinanten der Knochenmarknische eine wesentliche Rolle. In kondensierter Form haben wir einige dieser vielversprechenden, für die hämatologische Praxis relevanten Entwicklungen im vorliegenden Heft zusammengefasst.

Anthony D. Ho