



## Erfolge in der Leukämie-Forschung

«Es fing damit an, dass ich mehr und mehr schlapp wurde und mein Appetit immer schlechter. Als meine Eltern feststellten, dass ich auch sehr blass war, suchten wir (..) einen Doktor auf, um mein Blut untersuchen zu lassen», schreibt die zwölfjährige Vera auf der Seite «Initiative krebskranker Kinder München e. V.»<sup>1</sup> Bei den Untersuchungen stellt sich heraus: Vera ist an Leukämie erkrankt. Sie nimmt sich vor, ihren Ärzten zu vertrauen und stark zu bleiben. Mittlerweile habe sie eine siebeneinhalb Monate lange Therapie hinter sich, nur zwei Therapiespritzen stünden noch aus. «Mein Zustand ist bestens», schreibt Vera. Sie hat es geschafft.

In den westlichen Industrieländern ist die Leukämie die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. In der Schweiz erkranken jedes Jahr rund 60 Kinder neu daran, in Deutschland etwa 600.<sup>2,3</sup> Die Leukämie ist eine Tumorerkrankung des Immunsystems. Die betroffenen Kinder haben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine «akute lymphatische Leukämie» (kurz ALL). Dabei bleiben Vorläuferzellen der Lymphozyten (Abwehrzellen) im unreifen Zustand während ihrer Entwicklung aus unterschiedlichen Gründen «stecken». Häufig sind «Prä-B-Zellen» betroffen (B-ALL), in selteneren Fällen (Prä)-T-Zellen.

Warum sich durch den fehlgeleiteten Reifeprozess bei einer akuten Leukämie rasch ein dramatisches Krankheitsbild entwickelt, erklärt sich durch zwei wichtige Eigenschaften von (Vorläufer)Immunzellen: sie können sich problemlos über den Blutkreislauf im Körper verteilen und sämtliche Organe «überschwemmen» und sie haben die Fähigkeit, sich extrem schnell zu vermehren; jeden Tag entstehen im blutbildenden Gewebe des Knochenmarks, hundert Milliarden (10 hoch 11!) neue Zellen.<sup>4</sup>

Die sich im Knochenmark unkontrolliert vermehrenden Leukämiezellen stören die normale Blutbildung, weniger rote Blutkörperchen und auch weniger Blutplättchen können produziert werden. Die Sauerstoffversorgung des Körpers und die Blutgerinnung leiden unter dem Engpass, das Kind ist blass, schlapp, Blutungen treten auf. Vom Knochen-

mark aus gelangen die Tumorzellen in die Milz, Leber, Lymphknoten und auch in das Zentrale Nervensystem. Nicht nur die Knochen schmerzen, auch die Organe im Bauchraum und die Lymphknoten, die unter dem Ansturm der Leukämiezellen anschwellen.

Weil sich die Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren immer mehr verbessert haben, überleben heute die meisten Kinder eine Leukämie und werden geheilt. Bei der B-ALL beispielsweise stieg die Überlebensrate von 10 % in den 1970er Jahren auf heute 90 % (40 % der betroffenen Erwachsenen überleben diese Erkrankung). Dieser enorme Behandlungsfortschritt sei nicht nur der Stammzell-Transplantation zu verdanken, schreiben Camille Malouf und Katrin Ottersbach vom Zentrum für regenerative Medizin an der Universität Edinburgh.<sup>5</sup> Wesentlich sei auch die erfolgreiche Erforschung der molekularen Vorgänge gewesen, die zu einer Leukämie führen, was die Entwicklung wirksamer Therapien ermöglichte.

«Dieser Fortschritt wäre ohne die tierexperimentelle Forschung undenkbar», sagt Jean-Pierre Bourquin vom Zentrum für Onkologie am Universitätskinderhospital Zürich und dem «Comprehensive Cancer Center Zürich».<sup>6</sup> Bei Kindern mit einer Krebserkrankung sei die Forschung am Tumor selber erschwert, weil man kaum an die Zellen herankäme und für die Forschung insgesamt zu wenig Tumormaterial zur Verfügung stünde, so Bourquin. Beson-

ders dank Untersuchungen an Mäusen habe man aber immer besser verstehen können, wie beispielsweise die Blutbildung funktioniert, was sich hier bei der Krebsentstehung verändert und welche Gene bei den verschiedenen Leukämie-Varianten beteiligt seien, erklärt der Kinderarzt und Onkologe.

Wo sind Untersuchungen an Mäusen in Kombination mit Versuchen an Zellkulturen unverzichtbar? Drei Beispiele aus der aktuellen Forschung.

### **1. Neue Therapieoption für Patienten mit einer seltenen therapieresistenten Variante der ALL**

Die Leukämie kann bei Kindern überwiegend erfolgreich behandelt werden. Probleme bereiten den Mediziner jedoch immer noch therapieresistente, wiederkehrende Varianten der Erkrankung. Vor zwei Jahren hatte eine multinationale Forschergruppe unter der Leitung von Jean-Pierre Bourquin in Zellkulturversuchen 60 verschiedene Arzneistoffe auf ihre Wirkung gegen 68 von verschiedenen Patienten stammende (meistens resistente) Leukämie-Zell-Proben hin untersucht.<sup>7</sup> Die Zellen mancher Patienten sprachen besonders gut auf das Medikament Venetoclax an, das seit kurzem zur Behandlung chronischer Leukämien bei Erwachsenen zugelassen ist. (Venetoclax fördert das Abster-

ben von Tumorzellen, in dem es das Molekül Bcl-2 hemmt. Bcl-2 bremst den natürlichen Zelltod, die Apoptose. In Krebszellen befinden sich meist besonders viele Bcl-2-Moleküle.)

Um zu untersuchen, ob eine Kombination von Venetoclax mit einem klassischen Chemotherapeutikum Erfolge bei resistenten Leukämien erzielen kann, bedienten sich die Wissenschaftler eines so genannten «Xeno-Graft-Modells». Dabei werden menschliche Leukämie-Zellen in Mäuse gegeben, deren eigenes Immunsystem durch einen gentechnischen Trick so gut wie ausgeschaltet ist. «Die Tiere entwickeln als Folge eine Erkrankung, die der Leukämie des Menschen sehr ähnlich ist», sagt Bourquin.

Mit diesem Ansatz, der seit etwa zehn Jahren zur Verfügung stehe, gelänge es, das sonst nur schwer und in geringen Mengen verfügbare Tumormaterial in einem «natürlichen» Umfeld zu untersuchen und wichtige Fragestellungen anzugehen, deren Beantwortung bisher unmöglich war, sagt Bourquin. «Wir gehen vom Patienten in die Maus und wieder zurück in den Patienten», sagt der Forscher. Das seien wichtige Schritte, um das Neue zu erproben. «Weil wir aus dem Mausmodell gute Daten zur Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Venetoclax und klassischer Chemotherapie hatten,



konnten wir den Sprung in den Menschen wagen», erklärt der Zürcher Forscher. Ein erster Versuch bei einer jungen US-amerikanischen Patientin sei sehr vielversprechend verlaufen.<sup>8</sup>

## **2. Verbesserte Therapie und das Knochenmark**

Wenn sich die Leukämiezellen unkontrolliert vermehren, hat das Auswirkungen auf das Knochenmark. Die Knochen schmerzen, das Knochenmarkgewebe verändert sich, Knochensubstanz bildet sich zurück. Wissenschaftler von der University of Western Australia in Perth haben sich die Veränderungen im kindlichen Knochenmark bei Leukämien genauer angeschaut.<sup>9</sup> Biopsien zeigen, dass die Tumorzellen andere Zellen, etwa Fettzellen und knochenbildende Zellen, die Osteoblasten verdrängen, knochenabbauende Zellen, die Osteoclasten dagegen aktivieren.

Wie bei den betroffenen Kindern, fanden die Forscher auch bei Mäusen mit Leukämie einen starken Verlust an Knochensubstanz. Das läge, so die Australier, unter anderem daran, dass die knochenabbauenden Zellen, die Osteoclasten, unter dem Einfluss der Tumorzellen, aktiver würden. Im Experiment an Mäusen schützte nun die zusätzliche Gabe eines Medikamentes (Zoledronsäure) vor dem Knochenverlust, verringerte die Beschwerden und verlängerte das Überleben der Tiere. Die Studie liefere, so die Überzeugung der Forscher, wertvolle Hinweise auf verbesserte Therapieerfolge, wenn bei betroffenen Kindern dem Leukämie-bedingten Knochenverlust medikamentös gegengesteuert würde.

## **3. Prävention**

Leukämie bei Kindern ist selten, aber die Erkrankung nimmt kontinuierlich zu – in den letzten Jahrzehnten stieg die Neuerkrankungsrate jedes Jahr um 1 Prozent. Da dieser Anstieg nur bei Kindern zu beobachten ist, die in Ländern mit hohem sozioökonomischen Status leben, sind wahrscheinlich Umweltfaktoren und/oder der Lebensstil an der Krebsentstehung beteiligt.

Ionisierende Strahlung (Röntgen-, radioaktive Strahlung) steigert das Risiko an einer Leukämie zu erkranken, womöglich auch Pestizide, Tabakrauch, Abgase oder Haushaltschemikalien.<sup>10</sup> Damit sich eine Leukämie entwickeln kann, braucht es nach

gegenwärtigem Stand der Forschung, zwei schädigende Ereignisse auf der Ebene der Moleküle und Gene in den betroffenen Zellen. Das erste Ereignis findet meist schon während der Schwangerschaft statt, hier kommt es zur Veränderung der Chromosomenzahl oder zu Ortswechseln bestimmter Chromosomenabschnitte. Mehr als 1 % der Bevölkerungen tragen solche Veränderungen in sich, die nicht zum Tragen kommen, wenn nicht noch ein zweites «Ereignis» (möglicherweise Zeitpunkt und Schwere gewisser Infekte) stattfindet.

Britische Forscher verschiedener Universitäten haben nun dank Untersuchungen an Zellkulturen und Mäusen herausgefunden, dass verschiedene Umweltchemikalien einen bisher unbekanntem Effekt auf die Plazenta haben.<sup>11</sup> Selbst wenn ein Umweltgift nach den aktuellen Forschungsergebnissen nicht über die Plazentaschranke in den Blutkreislauf des Kindes gelangen kann, stößt es schädigende Prozesse an. Die Zellen der Plazenta geraten unter dem Einfluss des Giftes in Stress und setzen ihrerseits Faktoren frei, die DNA-Schäden im Nabelschnurblut und den Stammzellen im blutbildenden Knochenmark verursachen können.

Ein immer besseres Verständnis derjenigen Prozesse über die Umweltfaktoren zur Krebsentstehung beitragen, ist mindestens genauso wichtig wie die Entwicklung neuer Therapeutika. «Untersuchungen an Mäusen haben dabei natürlich immer einen Modellcharakter», sagt Jean-Pierre Bourquin. Sie ermöglichen aber Zusammenhänge in einem komplexen Organismus zu verstehen und seien damit viel näher am realen Geschehen als Laborstudien an kultivierten Zellen – zumal es nur selten möglich sei, Leukämiezellen direkt von Patienten stabil in Kultur zu halten.

## Quellen:

- <sup>1</sup> [https://www.krebs-bei-kindern.de/info/berichte/erf\\_kid6.php](https://www.krebs-bei-kindern.de/info/berichte/erf_kid6.php)
- <sup>2</sup> [https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/81607/1/04-akute\\_leukaemien.neu\\_\(1\).pdf](https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/81607/1/04-akute_leukaemien.neu_(1).pdf)
- <sup>3</sup> <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>
- <sup>4</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161115/>
- <sup>5</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765206/>
- <sup>6</sup> <http://www.cancercenter.usz.ch/ueber-das-zentrum/organzentren/seiten/onkologisches%20zentrum-universitaets-kinderspital-zuerich.aspx>
- <sup>7</sup> <http://www.bloodjournal.org/content/129/11/e26/tab-figures-only?sso-checked=true>
- <sup>8</sup> <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2018-0121>
- <sup>9</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224400/>
- <sup>10</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839796/>
- <sup>11</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416312/>

Ideal wäre es, wenn wir komplizierte Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche verstehen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich.

Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. «Mausblick» will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur dank Tierversuchen möglich waren.

## IMPRESSUM

Herausgeberin in Kooperation:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

## Forschung für Leben

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch) | [www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch) | [www.research-life.ch](http://www.research-life.ch)

Autorin: Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion: Dr. Iana Buch, Geschäftsführerin