

Clemens A. Schmitt
Bernd Dörken

Die Multidimensionalität maligner Lymphome

Plastizität, funktionelle Reprogrammierung und zelluläre Interaktivität als pathogenetische Komponenten lymphatischer Neoplasien

Sonderforschungsbereich/Transregio TRR 54

TUMORMEDIZIN

Die genetischen Grundlagen der malignen Entartung zu verstehen ist eine Kardinalaufgabe der molekularen Onkologie. Über Dekaden galt der Fokus der Forschung der Identifizierung von aktivierten Onkogenen oder inaktivierten Tumorsuppressorgenen, um spezifische Krebspathogenesen durch deren komplexes Zusammenspiel zu erklären und in nächster Konsequenz die Bedeutung dieser genetischen Läsionen als mögliche Angriffspunkte zielgerichteter Therapien zu prüfen. – Der seit Beginn des Jahres von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte SFB/Transregio TRR 54 »Wachstum und Überleben, Plastizität und zelluläre Interaktivität lymphatischer Neoplasien« beabsichtigt, diese Erkenntnisebene in ein komplexeres Verständnis der Tumorentstehung, welches verschiedene zelluläre Zustandsformen und die Wechselwirkungen mit dem Tumor-Mikromilieu berücksichtigt, »multidimensional« zu integrieren. Dabei stehen Plastizität und funktionelle Reprogrammierung der Tumorzellen, ihre Überlebensstrategien sowie Tumor-»altered Tumor«- bzw. Tumor-Wirt-Interaktionen im Kern des wissenschaftlichen Interesses. Durch den Einsatz physiologischer, komplexer Ko-Kultur- und *In vivo*-Maus-Lymphommodelle erwartet der Forschungsverbund, nicht nur grundsätzlich neue Aspekte der Biologie maligner Lymphome aufzudecken, sondern hieraus konzeptionell neue molekulare Therapien ableiten zu können.

Abb. 2
Die zelluläre Komplexität lymphatischer Neoplasien. (DLBCL [diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom], B-CLL [chronische lymphatische B-Zell-Leukämie]). Wachstumsheterogenität und Wirtsinteraktivität (schematisch, unten) der malignen Zellpopulation (oben) hier im Vordergrund stehender Entitäten

Der Berlin-Münchener TRR 54 stellt mit der Charité als seiner Sprecherhochschule die konsequente inhaltliche Weiterentwicklung der erfolgreichen Arbeit der Charité-zentrierten, nun auslaufenden Klinischen Forschergruppe KFO 105 »Wachstumskontrolle neoplastischer B-Zellen: Tumorbiologie und molekulare Therapieansätze« dar. Mit dem TRR 54 erfährt die Humboldt-Universität eine substantielle strukturelle Stärkung ihres onkologischen Forschungsschwerpunkts und baut durch die intensive Bearbeitung von Lymphomen als »Tumoren des Immunsystems« zudem ihre exzellente immunologische Forschungslandschaft weiter aus.

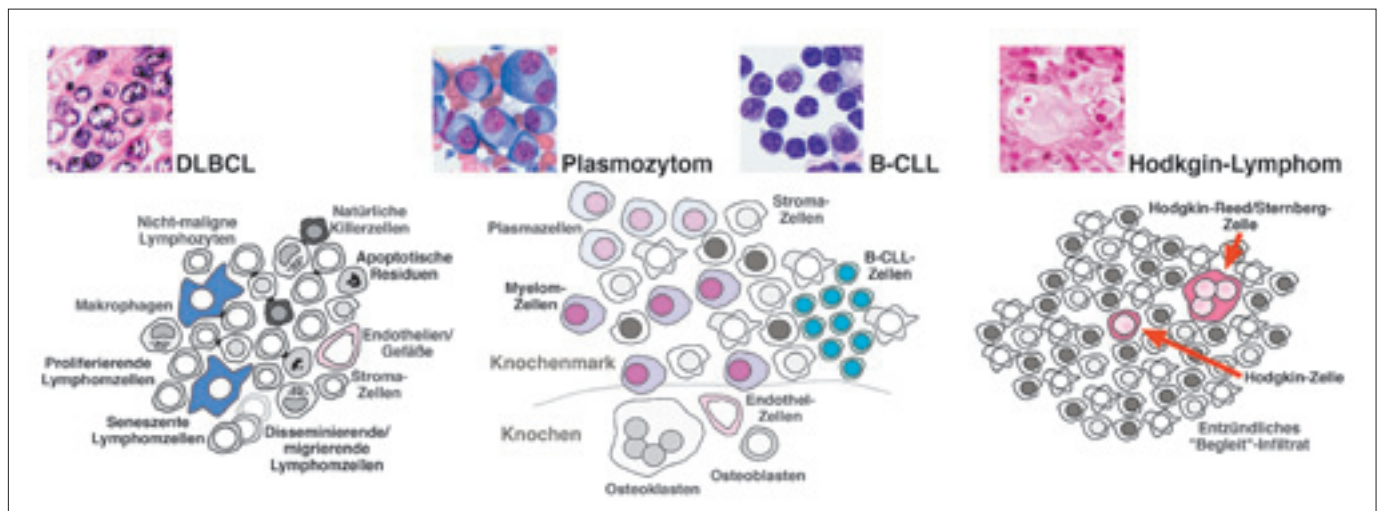
I Lymphomforschung quo vadis?
Während die Inzidenz vieler Krebsentitäten durch erfolgreiche Präventions- und Früherkennungsprogramme rückläufig ist, haben maligne Erkrankungen des B- und T-Zell-Systems in den letzten Jahrzehnten aus verschiedenen und keineswegs vollständig ver-



Abb. 1
Logo des SFB/TRR 54 – Zelluläre Plastizität, Interaktivität und deren integrative Exploration in komplexen Modellsystemen mittels innovativer molekulargenetischer Untersuchungsmethoden

standenen Gründen stetig zugenommen. Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten zumindest für Untergruppen lymphatischer Neoplasien sind Therapieerfolge und Prognose bei den meisten Lymphomerkrankungen nach wie vor unbefriedigend.

Neoplasien des lymphatischen Systems stellen nicht nur eine große klinische Herausforderung dar, sondern haben in vielerlei Hinsicht Modellcharakter für grundlegende Mechanismen deregulierter Wachstumskontrolle. Lymphatische Zellen durchlaufen während ihrer Expansion und Liniendifferenzierung aus hämatopoietischen Stammzellen zahlreiche hinsichtlich potentieller maligner Entartung vulnerable Phasen: neben einer subtilen und somit störanfälligen Regulation durch Dosis-titrierte Transkriptionsfaktor-Netzwerke zur Steuerung von Liniendifferenzierungsentscheidungen sind lymphatische Zellen DNA-Strangbrüchen zur genomischen Diversifikation ihrer Immunglobulin- bzw. T-Zell-Rezeptor-Loci, antigenen Proliferationsstimuli sowie Zell-autonomen und Milieu-generierten Überlebens- und Apoptose-Signalen ausgesetzt. Lymphome stellen jedoch nicht nur das Transformationsprodukt nach Fehlsteuerung dieser Prozes-



se dar, sondern interferieren als »Tumoren des Immunsystems« mit dessen intrinsischer Abwehrfunktion und nutzen dessen immanente Fähigkeit zu disseminiertem und invasivem Wachstum.

Über viele Dekaden wurden lymphatische Neoplasien vorwiegend nach lichtmikroskopischen Kriterien diagnostiziert und klassifiziert; ihre Behandlung mittels oft sehr toxischer Polychemotherapie-Regime basierte weitgehend auf empirischen Konzepten. Erst die zunehmende Würdigung molekularer Aspekte führte zu spezifischeren Therapieansätzen, doch fehlen bei malignen Lymphomen bis dato weithin molekulare Defekte spezifisch angreifende zielgerichtete Therapiekonzepte, sog. »targeted Therapies«. Lange hat molekulare Pathogenese- und Therapieforschung mit der Fokussierung auf Multipassage-Tumorzelllinien-Untersuchungen das neoplastische Kompartiment isoliert und als eine homogene Einheit betrachtet. Dabei repräsentieren gerade die in dieser Initiative im Vordergrund stehenden lymphoiden Entitäten – der Morbus Hodgkin, aggressive Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das Multiple Myelom – einen Tumorigeneseprozess, dessen Pathogenese und Progression untrennbar mit Komponenten des Wirts, aber auch funktionellen Veränderungen innerhalb der heterologen Tumorzellpopulation verflochten ist (Abb. 2). So legen aktuelle Daten aus genetisch manipulierbaren präklinischen Modellen oder von Genexpressionsstudien malignen Lymphknotenmaterials nahe, dass immunologische, inflammatorische und phagozytierende Zellen des Tumorstromas Genese und klinischen Verlauf der Tumorerkrankung erheblich beeinflussen, ohne dass dabei klar wäre, ob es sich hierbei um eher Wirt- oder Tumor-kontrollierte Prozesse handelt.

Nicht nur die Interaktionen von Tumorzellen mit nicht-neoplastischen Zellen des Mikromilieus, sondern auch die unterschiedliche Suszeptibilität individueller (prä-) maligner Zellen für Seneszenz (einem terminalen Zellzyklus-Arrest), Apoptose und Autophagie unter Stressen wie onkogener Aktivierung, Nährstoff-Deprivation oder DNA-Schädigung führt zu heterogenen Tumorzellpopulationen. Schließlich trägt auch die Fähigkeit zu pathologischer »Transdifferenzierung«, also Linien-untreuer phänotypischer Plastizität, zur Tumorheterogenität bei. Es liegt nahe, dass daraus erwachsende »molekulare Mimikry« bzw. zelluläre Tarnung im Sinne aberranter Zell-Zell-Interaktionen nicht nur einen Wachstumsvorteil und somit Tumorprogression, sondern auch Therapieresistenz vermitteln könnte. Des Weiteren könnte Transdifferenzierung eine wichtige Rolle in der Reprogrammierung solcher Tumorzellen spielen, die – im Gegensatz zu differen-

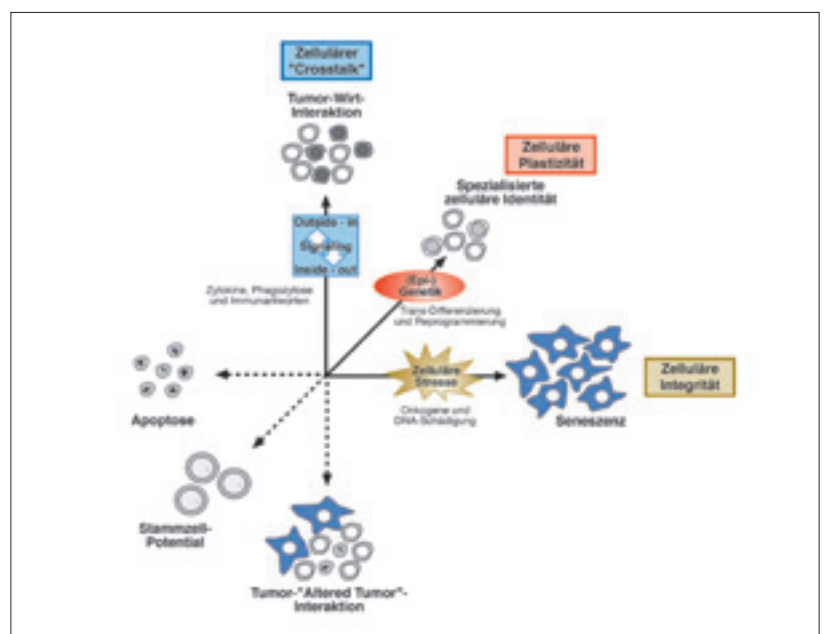
zierten und teilungsinaktiven Anteilen der Tumorzellpopulation – über Selbsterneuerungspotential im Sinne putativer »Krebsstammzellen« verfügen. Diese komplexen Zusammenhänge in definierten Szenarien zellbiologisch und molekulargenetisch zu dissezieren ist eines der Kernziele des TRR 54. Eine alleinig Zell-autonom zentrierte Betrachtung des proliferierenden Tumorzell-Kompartiments *in vitro* würde zwangsläufig wesentliche biologische und klinische Aspekte der malignen Erkrankung ausblenden.

II Wissenschaftliche Perspektive und Konzept des SFB/TRR 54

Der TRR 54 beschäftigt sich daher gezielt mit solchen Lymphom-Entitäten, in denen allein (Tumor-) Zell-autonome Veränderungen Klinik und Therapieverhalten nicht hinreichend zu erklären vermögen: das klassische Hodgkin-Lymphom (HL) mit seinem dominierenden »inflammatorischen« Begleitinfiltrat nicht-neoplastischer Leukozyten, das Multiple Myelom mit seiner häufigen Präsentation als destruktive »Myeloma Bone Disease« und NHL, deren klinischer Verlauf maßgeblich von Art und Ausmaß infiltrierender Immunzellen abzuhängen scheint (Abb. 2).

Das vereinigende Thema des Forschungsverbundes ist daher die Bearbeitung der *Multidimensionalität des malignen Wachstums*, worunter der TRR 54 Mechanismen der Proliferationsderegulation, Apoptoseresistenz, Plastizität und zellulären Interaktivität als pathogenetische Grundlagen lymphatischer Neoplasien subsummiert. Konkret bedeutet dies für das Verbundprojekt,

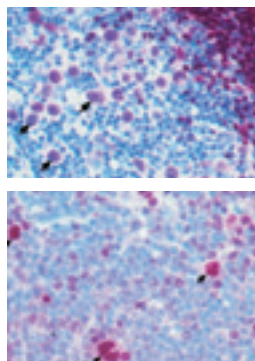
Abb. 3 Die Multidimensionalität des malignen Wachstums – zelluläre Interaktivität, phänotypische Plastizität und funktionelle Integrität.



sich nicht nur mit deregulierten Schlüsselsignalwegen des lymphatischen Wachstums und Überlebens (wie bspw. NF- κ B-, Notch-, ARF/p53-Signaling) sowie zentralen onkogenen Aktivitäten (wie bspw. c-Myc) zu beschäftigen, sondern auch die phänotypische Vielgestaltigkeit (epi-)genetisch reprogrammierter Tumorzellen, die funktionellen Aspekte des Nebeneinanders von apoptotischen, seneszenten und proliferierenden Zustandsformen des Tumorzell-Pools und die Interaktion der neoplastischen Zell-Elemente mit Komponenten des Wirts gezielt zu untersuchen (Abb. 3).

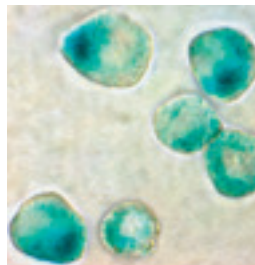
Mit der Bündelung von Expertisen im Bereich genetisch komplexer manipulierbarer Mausmodelle und Ko-Kultur-Testsysteme von primärem Tumormaterial sowie genomweiter Expressionsprofilierung ist es dem TRR 54 nun möglich, folgende *wissenschaftliche Schlüsselthemen* projektübergreifend zu bearbeiten:

Abb. 4
Reprogrammierung beim Hodgkin-Lymphom. Hodgkin-Reed-Sternberg-Lymphom-Zellen (große Zellen, Pfeile) zeigen eine reduzierte Expression B-Zell-spezifischer Gene (bspw. von Pax5 [oben], im Vergleich zu normalen B-Zellen am rechten oberen Bildrand), produzieren aber umgekehrt den T-Zell-Transkriptionsfaktor TCF-1 (unten), der normalerweise in B-Zellen nicht exprimiert wird (S. Mathas und B. Dörken).



● **Transdifferenzierung und Reprogrammierung:** Einfluss (epi-)genetischer Transkriptions- und Translationskontrolle auf die zelluläre Identität und die Differenzierungsplastizität (u.a. hämatopoietische Linienzugehörigkeit, potentielle Tumorstammzellkapazität und »Gain-of-Function« zellulärer Seneszenz betreffend; Abb. 4).

Abb. 5
Therapie-induzierte Lymphomzell-Seneszenz. Zellen eines murinen T-Zell-Lymphoms nach fünftägiger Behandlung mit dem Chemotherapeutikum Adriamycin zeigen in der Seneszenz-assoziierten β -Galaktosidase-Reaktion die für Seneszenz charakteristische perinukleäre Blaufärbung (M. Braig und C. A. Schmitt).



● **»Failsafe«-Programme Apoptose und zelluläre Seneszenz:** Dissektion von Zellzyklus-Checkpoint-sensitiven Sicherungskaskaden, deren extrazellulären Triggern und intrazellulären Effektornetzwerken (wie bspw. dem NF- κ B-Signalweg), welche Apoptose, terminalen Zellzyklus-Arrest (d.h. zelluläre Seneszenz), Differenzierung sowie Zell-autonome und -non-autonome »plastische«, d.h. differenzierungsinadäquate Begleitprogramme komplexer Funktionalität kontrollieren können (Abb. 5).

● **»Inside-out- und Outside-in-Signaling« zellulärer Interaktivität:** Mechanismen und Rolle Onkogen-

getriebener, Zell-autonomer und Umfeld-bedingter Tumorzell-Proliferation (»Outside-in-Signaling«) unter besonderer Berücksichtigung sekretorischer Mitogene bzw. Wachstumsfaktoren und wachstumsfördernder nicht-neoplastischer zellulärer Komponenten des Tumor-Umfeldes (sog. »Nursing Bystander Cells«). Des Weiteren funktionelle Charakterisierung von apoptotischen und seneszenten Tumorzellen (nach Onkogen-Aktivierung oder Chemotherapie) als direkte und indirekte Wachstumsmodulatoren teilungsfähiger Tumorzellen (»Tumor->altered Tumor-<Interaktion«) oder als Effektor-Barrieren gegenüber einer an sich zytotoxischen Immunantwort sowie Relevanz der Attraktion von Entzündungszellen und spezifisch aktivierten Immunzellen (»Cancer and Inflammation«) durch Tumor-generierte Signale (»Inside-out-Signaling«).

● **Lymphom-Disseminierung:** Molekulare Grundlagen und Regulation der physiologischen Kompartiment-Treue (»Homing«) gegenüber der pathogenetisch und therapeutisch wichtigen systemischen Expansion lymphatischer Neoplasien durch Zell-autonome Invasivitäts- und Migrationsfaktoren einerseits sowie Wirtsfaktoren andererseits in wachstumsunterstützende oder chemotherapeutisch unzugängliche Nischen.

● **Multidimensionale Integration und Intervention:** Systematische (im weiteren Sinne auch »systembiologische«) Integration untersuchter Einzelkomponenten zur Generierung neuer Pathogenese-Konzepte und entsprechender Modellplattformen. Daraus abgeleitete Interventionsstrategien gegenüber der komplexen Komposition des Tumormilieus mit seinen funktionell heterogenen Tumorzellen und einer korrespondierenden Präsenz nicht-neoplastischer, aber möglicherweise tumorspezifisch veränderter und Tumor-promovierender Begleitzellen.

Die *gemeinsame langfristige Zielsetzung* des TRR 54 ist die Identifikation neuer genetischer und epigenetischer Läsionen, die *programmatisch* zur Pathogenese und Progression ausgewählter lymphatischer Neoplasien als funktionelle »Masterswitches« von Tumoplastizität beitragen, dabei aber nicht unbedingt oder ausschließlich in den Tumorzellen selbst vorliegen bzw. nicht notwendigerweise einen permanenten und homogenen Phänotyp der Tumorzell-Population hervorbringen müssen. Neben der potentiellen Nutzung der Erkenntnisse als diagnostische und prognostische Marker sollen neuartige therapeutische Strategien darauf abzielen, Lymphome sowohl an ihren vulnerablen Schlüssel-läsionen anzugreifen als sie auch durch

Interferenz mit nicht-malignen Komponenten des Tumormikromilieus zu eliminieren oder zumindest zu kontrollieren. Der TRR 54 möchte wesentliche Informationen darüber gewinnen, ob neben klassischer zytostatischer Therapie und neuen, an tumorspezifischen Läsionen angreifenden »targeted Therapies« auch *konzeptionelle Therapien* wirksam sein können, deren Angriffspunkte sich eher als funktionell deregulierte biologische Prinzipien denn als spezifisch mutierte Genprodukte verstehen lassen und die auch außerhalb der malignen Zelle liegen können (Abb. 6).

III Beteiligte Institutionen

Der TRR 54 ist – mit der Charité - Universitätsmedizin Berlin als Sprecherhochschule – ein transregionaler Verbund von Berliner und Münchener Arbeitsgruppen. Es war für die beteiligten und seit langem miteinander kooperierenden Partner des TRR 54 frühzeitig klar, die an beiden Standorten stark präsente molekulare Lymphomforschung nicht nur lokal, sondern im Interesse einer besonders leistungsstarken Allianz transregional miteinander zu verzahnen und dabei auch von komplementären Schwerpunktsetzungen gegenseitig besonders zu profitieren.

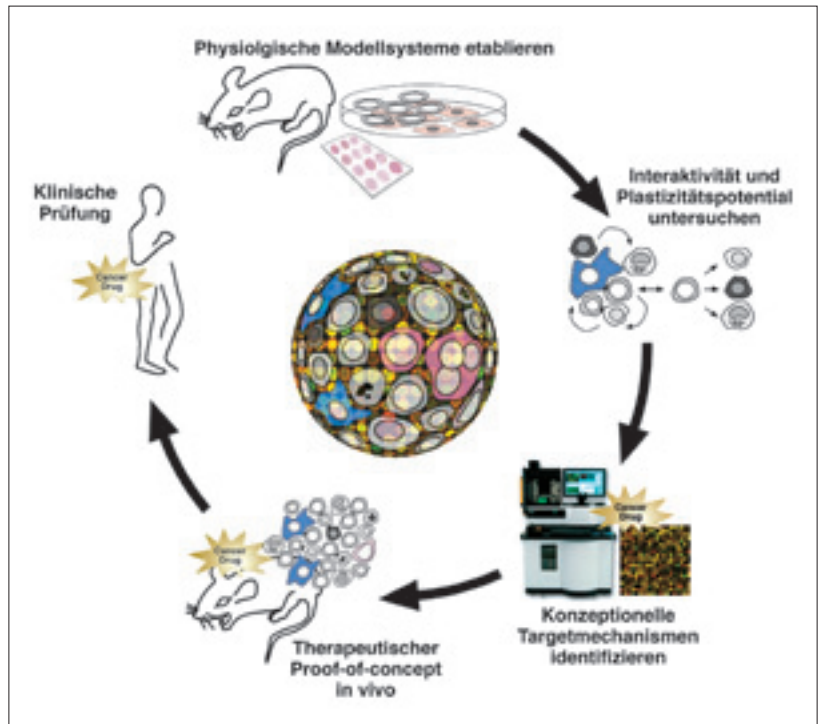


Abb. 6

Translational Research Strategy of TRR 54. Tumor complexity sufficiently recapitulating model systems (such as animal models or co-culture systems of primary tumor and bystander cells) serve the investigation of tumor plasticity. Potential target molecules or programs are dissected molecularly and cell biologically, and, if appropriate, suitable pharmacological inhibitors are introduced in corresponding screening assays and possible therapeutic intervention strategies are validated in adequate model systems before potential phase I trials are initiated.

Seit der Fusion im Jahre 2003 ist die Charité – Universitätsmedizin Berlin die gemeinsame medizinische Fakultät der Humboldt-Universität und der Freien Universität. Die Federführung der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Sprecherhochschule leitet sich nicht zuletzt aus der hier seit dem Jahr 2001 implementierten Klinischen Forschergruppe KFO 105 »Wachstumskontrolle neoplastischer B-Zellen: Tumorbiologie und molekulare Therapieansätze« ab, der schon bei der erfolgreichen Zwischenbegutachtung im Sommer 2004 eine Weiterentwicklung in Richtung eines SFB nahe gelegt worden war. Mit der Klinischen Forschergruppe hat der Berliner Standort bereits unter Beweis gestellt, dass das institutionelle Umfeld eine exzellente Basis für die effektive Zusammenarbeit von grundlagenwissenschaftlichen Einrichtungen – wie dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) – mit klinischen und theoretischen Instituten der Universitätsmedizin darstellt. Gerade im Bereich der molekularen und klinischen Onkologie hat die Charité mit dem »CharitéCentrum für Tumormedizin« unter Leitung des TRR 54-Sprechers, Prof. Bernd Dörken, dem »Molekularen Krebsforschungszentrum« unter Leitung des wissenschaftlichen Koordinators des TRR 54, Prof. Clemens Schmitt, sowie dem »Comprehensive Cancer Center« der Charité (unter Leitung von Prof. Peter Schlag) wichtige strukturelle Voraussetzungen geschaffen, in denen sich der TRR 54 transla-

tional entfalten kann. Im TRR 54 arbeiten Biochemiker, Molekularbiologen, Hämato-Onkologen, Immunologen und Pathologen Hand in Hand zusammen; der Transregio-Zusammenschluss verbindet dabei in synergistischer Weise Einrichtungen grundlagenwissenschaftlicher, translationaler und klinischer Lymphom-Forschung mit komplementären, entitätsbezogenen Schwerpunkten und einem starken methodischen Spektrum, welches Tiermodelle, Imaging, Genomik, In-vitro-Re-Engineering, molekulare Histopathologie und (epi-)genomweite Screening-Plattformen einschließt. Neben der klinischen Schwerpunktbetreuung von Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen sowie Plasmozytomen an den hämatologisch-onkologischen Abteilungen der Charité mit ihren klinischen Studienzentralen und den dort entsprechend vertretenen translationalen Arbeitsgruppen kommt dem for-

schungsaktiven Institut für Pathologie am Campus Benjamin Franklin als Konsultations- und Referenzzentrum für Lymphknotendiagnostik unter Leitung von Prof. Harald Stein eine zentrale Schnittstellenfunktion

zwischen Klinik, molekularer Onkologie und histopathologischer Validierung zu, die so auch für den TRR 54 essentiell ist. Die zahlreichen und zumeist bereits seit Jahren etablierten molekular-onkologischen Kolla-

SFB/TRR 54: Übersicht über die Teilprojekte

Der TRR 54 ist in drei Projektbereiche und einen technisch-administrativen Zentralbereich untergliedert. Diese Struktur lehnt sich an die dargestellten Achsen der »Multidimensionalität des malignen Wachstums« an, welche als kritische Komponenten der Tumorbiologie zelluläre Integrität, zelluläre Plastizität und zelluläre Interaktivität repräsentieren (Abb. 2).

Projektbereich A : Wachstum, Überleben, Failsafe-Mechanismen«

- A1 (Strobl/Bornkamm, München): CD30-Signaling während der normalen B-Zell-Entwicklung und Tumorentstehung
- A2 (Scheidereit, Berlin): Funktionelle Bedeutung selektiv NF- κ B/Rel- und IKK-mediierter Gensignaturen in Hodgkin-Lymphom-Zellen und in der Lymphomgenese
- A3 (Schmidt-Supprian, München): Evaluierung der IKK2/ β -Inhibition als therapeutischer Ansatz bei B-Zell-Lymphomen und der Rolle der c-Rel-Überexpression in der B-Zell-Lymphomgenese
- A4 (Jungnickel, München): Funktionelle Plastizität hypermutierender B-Zell-Lymphome
- A5 (Ruland, München): Funktionelle Charakterisierung des im diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom durch Immunglobulinen-Translokation deregulierten SET-Domänen-Proteins BCL12
- A6 (Duyster/Miething, München): Die Bedeutung von Differenzierungsstatus und Plastizität der Ursprungszelle für die Pathogenese des anaplastisch-großzelligen Lymphoms anhand eines konditionalen NPM-ALK-Mausmodells
- A7 (Bornkamm/Gerbitz/Schmitt, München-Berlin): Chemotherapie-induzierte Apoptose und Seneszenz: Interaktion mit dem adaptiven Immunsystem am Beispiel c-myc-induzierter B-Zell-Lymphome der Maus

Projektbereich B: Plastizität und Differenzierungs deregulation

- B1 (Rosenbauer, Berlin): Die pathophysiologische Bedeutung der linienspezifischen Transkriptionsfaktoren PU.1 und C/EBP α für Identität und Tumorigenese B-lymphatischer Neoplasien

- B2 (Leutz/Scheller/Kowenz-Leutz, Berlin): Molekulargenetik der C/EBPvermittelten myeloid-lymphoiden Plastizität

- B3 (Mathas/Janz/Dörken, Berlin): Mechanismen und Konsequenzen ABF-1- und Id2-vermittelter Plastizität für die maligne Transformation lymphatischer Zellen

- B4 (Hummel/Stein, Berlin): Epigenetische Komponenten zellulärer Transdifferenzierung in der molekularen Pathogenese von Hodgkin-Lymphomen und diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen«

- B5 (Hagemeier, Berlin): Die Bedeutung von E2F6/Polycomb-Komplexen für die Identität normaler lymphatischer Zellen und ihre Deregulation bei lymphatischen Neoplasien

- B6 (Jundt/Dörken, Berlin): Funktionelle Dissektion und Targeting aberranter Differenzierung infolge deregulierten Notch-Signalings im Hodgkin-Lymphom und Multiplen Myelom

Projektbereich C: Zelluläre Interaktivität: Tumor-Stroma-altered Tumor-Interaktionen

- C2 (Schmitt/Lee, Berlin): Nicht-Zell-autonome Effekte Therapie-induzierter Seneszenz für das Lymphomwachstum *in vivo*

- C3 (Ringshausen/Peschel, München): Dissektion Stroma-bedingter Zellzyklus- und Apoptose-Deregulation in Zellen der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) mit Progenitoreigenschaften

- C4 (Kieslinger, München): Nischenfunktion unreifer Osteoblasten für lymphatische Tumorzellen

- C5 (Keller, München): Die Rolle von Cks1 in Zellzyklusregulation, p27^{Kip1}-Funktionalität, Tumorentstehung und Tumorausbreitung

- C6 (Willmsky/Blankenstein, Berlin): Die Rolle nicht-maligner B-Lymphozyten und unreifer myeloider Zellen bei der Entstehung und Progression sporadischer B-Zell-Neoplasien und solider Tumoren

Projektbereich Z: Zentrale Fragestellungen des Transregio-Verbundes

- Z1 (Dörken/Schmitt, Berlin): Administration, Koordination, Organisation und wissenschaftliche Integration

- Z2 (Hummel/Lenze/Stein, Berlin): Übertragung Modell-basierter Erkenntnisse auf humane lymphatische Neoplasien

borationen zwischen Partnern an MDC und Charité werden nun durch das gemeinsam von Charité und MDC administrierte »Experimental and Clinical Research Center« (unter Leitung von Prof. Friedrich Luft) am Standort Berlin-Buch strukturell unterstützt, wodurch insbesondere die Bearbeitung der oft logistisch komplexen klinisch orientierten Fragestellungen des TRR 54 sehr erleichtert werden sollte.

Mit den hämatologisch-onkologischen *Münchener Partnern* des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität unter Leitung von Prof. Christian Peschel gehören dem TRR 54 in der Erforschung molekularer Pathogenesen hämatologischer Neoplasien international ausgewiesene Arbeitsgruppen an. Wie das MDC ist auch das Münchener GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit ein Institut der Helmholtz-Gemeinschaft und bringt aus dem Institut für Klinische Molekularbiologie und Tumorgenetik unter Leitung von Prof. Georg Bornkamm mehrere Partner mit ausgewiesener Expertise gerade an den Verknüpfungspunkten von lymphozytärer Ontogenese, Mechanismen der Keimzentrumsreaktion, Onkogen-getriebener Lymphomgenese und immunologischer Tumorüberwachung in den TRR 54 ein. Schließlich ist auch das Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried bei München (unter Leitung von Prof. Axel Ullrich) mit seiner langjährigen Reputation als zellbiologisches Spitzenforschungszentrum eine wichtige Partner-Institution des TRR 54.

IV TRR 54 und die Lymphomforschungsperspektive in Deutschland

Die klinischen Aktivitäten der deutschen Studien- gruppen zu hoch- und niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, im Bereich des Multiplen Myeloms und der CLL sowie in besonderem Maße auf dem Gebiet des Hodgkin-Lymphoms produzieren seit Jahren im weltweiten Wettbewerb hoch anerkannte Meilenstein- erkenntnisse. Diese klinische Spitzenstellung muss jedoch von grundlagenwissenschaftlich-translationalen Forschungsprogrammen flankiert werden, um den Herausforderungen zukünftiger molekularer und zunehmend genetisch individualisierter Therapiekon- zepte gerecht werden zu können.

Offenkundig stehen Behandlungsprinzipien bei den malignen Lymphomen vor einem Paradigmenwechsel, der vor allem beim Multiplen Myelom im klinischen Alltag bereits vollzogen worden ist: dem Einsatz sog. »Biologicals«, also neuer Pharmaka, die als Inhibitoren eines spezifischen molekularen Signalwegs, häufiger jedoch als Modulatoren komplexer zellbiologischer Vorgänge im Vergleich zu ungerichtet genotoxischen

SFB/Transregio TRR 54: »Wachstum und Überleben, Plastizität und zelluläre Interaktivität lymphatischer Neoplasien«



Beteiligte Institutionen:

Charité – Universitätsmedizin Berlin

- CharitéCentrum 14 für Tumormedizin, Hämatologie und Onkologische Kliniken und Institut für Immunologie
- Molekulares Krebsforschungszentrum
- CharitéCentrum 5 für diagnostische und präventive Labormedizin, Institut für Pathologie
- CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Technische Universität München

- Klinikum rechts der Isar, III. Medizinische Klinik – Hämatologie und Onkologie

Forschungszentren der Helmholtz-Gemeinschaft

- Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin-Buch
- GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Klinische Molekularbiologie und Tumorgenetik, München

Max-Planck-Institute

- Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München

Andere externe Forschungseinrichtungen

- Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

Sprecher:

Sprecher: Prof. Dr. med. Bernd Dörken, Charité – Universitätsmedizin Berlin, CharitéCentrum 14 für Tumormedizin, sowie Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Stellvertr. Sprecher: Prof. Dr. med. Christian Peschel, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Wissenschaftl. Koordinator: Prof. Dr. med. Clemens A. Schmitt, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Molekulares Krebsforschungszentrum, sowie Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Fördereinrichtung:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Förderzeitraum:

01/2008–12/2011 (erste Förderperiode)

Chemotherapeutika sehr viel subtiler mit zellbiologischen Vorgängen interferieren, für die ein hinreichend großes therapeutisches Fenster zwischen Tumor und Normalgewebe besteht. Trotz der ersten signifikanten Erfolge haben auch diese Therapien (wie bspw. Histondeazetylase-Inhibitoren oder immunmodulatorische Thalidomid-Derivate) ihren Weg in die Klinik weniger aufgrund einer rationalen Analyse relevanter molekularer Zielstrukturen als vielmehr durch empirischen Einsatz gefunden.

Mit der zunehmenden Charakterisierung der Genomik und des Expressionsprofils maligner Lymphome durch genomweite mRNA- und MikroRNA-Expressionsuntersuchungen, Chromatin-Promotor-Interaktionsstudien mittels Tiling-Arrays, CGH- und SNP-Analysen, Deep Sequencing, rationellen Proteinexpressionsstudien in Tissue-Microarrays und funktionellen molekulargenetischen Screening-Assays auf dem Boden genomweiter RNA-Interferenz-Bibliotheken ist absehbar, dass die systematische und systembiologische Aufarbeitung dieser hoch informationsdichten Daten zu Signaturen im Tumorzellkompartiment und vermutlich auch seinem »Microenvironment« führen wird, aus denen sich rational neue therapeutische Interventionen ableiten lassen sollten. Dennoch fehlen den meisten genomweiten Explorationsstrategien im Ansatz die wissenschaftliche Hypothese und in der Validierung geeignete, gezielt manipulierbare Modelle hinreichender Komplexität. Hier sieht der TRR 54 seinen Beitrag für die perspektivische Entwicklung der Lymphomforschung und ihre klinische Umsetzung in der nächsten Dekade: Dissektion komplexer Pathogenesemechanismen (die in vereinfachenden genomweiten oder selbst in aufwändigen, aber streng deskriptiven Screenings nicht aufgedeckt werden könnten) und Prüfung neuer Interventionsstrategien in adäquaten Testsystemen, um diese mittelfristig in Phase I-Studien und weitergehende klinische Prüfungen einzubringen (Abb. 6).



Prof. Dr. med. Clemens A. Schmitt

Jg. 1967; Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität Mainz. 1993–1998 wiss. Mitarbeiter der I. Medizinischen Klinik ebendort. 1998–2001 Postgraduiertenstipendium der Deutschen Krebshilfe und der US-amerikanischen Leukemia & Lymphoma Society. 2001 Wechsel an das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und die Charité, 2003 Facharzt für Innere Medizin und Habilitation über die Rolle von zellulärer Seneszenz und Apoptose bei malignen Lymphomen. 2004 Ruf auf die C3-Professur für Hämatologie und Tumorbologie an der Charité als Leiter der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe KFO 105 »Wachstumskontrolle neoplastischer B-Zellen: Tumorbologie und molekulare Therapieansätze«. Seit 2006 Gründungsdirektor des Molekularen Krebsforschungszentrums der Charité. Seit 2008 Wissenschaftlicher Koordinator des SFB/TRR 54.

Kontakt

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Molekulares Krebsforschungszentrum – Forum 4
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
D–13353 Berlin
Tel.: +49 30 450–553896
Fax: +49 30 450–553986
E-Mail: clemens.schmitt@charite.de



Prof. Dr. med. Bernd Dörken

Jg. 1947; Studium der Humanmedizin an den Universitäten Erlangen und Heidelberg. 1982 Facharzt für Innere Medizin. 1982–1992 Oberarzt der Med. Klinik V (Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie), Universität Heidelberg. Seit 1992 C4-Professor und Ärztlicher Direktor der Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Robert-Rössle-Klinik, Charité sowie Forschungsgruppenleiter am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC). Seit 2001 zusätzlich Ärztlicher Direktor der Med. Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum. Seit 2001 Sprecher der Klinischen Forschergruppe KFO 105 der DFG »Wachstumskontrolle neoplastischer B-Zellen: Tumorbologie und molekulare Therapieansätze«. Seit 2007 Ärztlicher Leiter des CharitéCentrums für Tumormedizin. Seit 2008 Sprecher des SFB/TRR 54.

Kontakt

Charité – Universitätsmedizin Berlin
CharitéCentrum 14 für Tumormedizin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
D–13353 Berlin
Tel.: +49 30 450–553192
Fax: +49 30 450–553914
E-Mail: bernd.doerken@charite.de