

Kurzbericht an die Hamburger Krebsgesellschaft e.V.

Projektvorhaben:

Die Rolle von SHIP1 in myeloproliferativen Erkrankungen und ihre Bedeutung als mögliches therapeutisches Target für die Leukämiebehandlung

Leukämien sind schwerwiegende Krebserkrankungen des blutbildenden Systems. In den meisten Fällen haben sie ihren Ursprung in Zellen des Knochenmarks. Aufgrund schädigender Veränderungen im Erbgut der Zellen vermehren sich die Leukämiezellen unkontrolliert und führen in der Folge zu einer Verdrängung der normalen Blutbildung. In der Vergangenheit wurden zahlreiche Genveränderungen (Mutationen), die Leukämien hervorrufen oder ihren Verlauf beeinflussen, identifiziert. Im Gegensatz zu den Leukämiezellen wird das Wachstum normaler Blutzellen streng reguliert. Bei der Regulation spielen Kontakte zwischen den Zellen und lösliche Faktoren, wie z.B. Wachstumsfaktoren, eine wichtige Rolle. An der Weiterleitung und Verarbeitung dieser von außen kommenden Signale sind Signalwege im Inneren der Zellen beteiligt. Die fehlgeleitete Aktivierung von Signalwegen in Leukämiezellen ist für die Entstehung und Entwicklung der Leukämien von großer Bedeutung. Untersuchungen zur Beteiligung von Signalwegen an Leukämien stellen ein wichtiges Anliegen dar, um die Grundlagen der Leukämieerkrankung besser zu verstehen, und neue Therapiestrategien zu entwickeln.

In dem von der Hamburger Krebsgesellschaft geförderten Projekt haben wir uns genau diesem Ziel gewidmet. Dazu haben wir die Rolle von SHIP1 untersucht. SHIP1 (*SH2 Domain-Containing Inositol-5-Phosphatase 1*), ist ein wichtiger Regulator von Signalwegen spezifisch in Zellen des blutbildenden Systems. Es gibt Hinweise, dass SHIP1 an der Leukämieentstehung beteiligt sein könnte. Dazu gehört die Beobachtung, dass das Gen, das die Information für SHIP1 kodiert, wiederholt bei Leukämiepatienten mutiert ist. Die genaue Bedeutung des unveränderten SHIP1 bzw. seiner mutierten Formen für die Entartung hämatopoetischer Zellen wird daher derzeit untersucht.

Mit Hilfe der finanziellen Unterstützung durch die Hamburger Krebsgesellschaft konnten wir nun zeigen, dass SHIP1 das wachstumsfaktorunabhängige Wachstum hämatopoetischer Vorläuferzellen hemmt und ein verstärktes Absterben der Zellen nach exogenen Stimuli vermittelt. Interessanterweise sind für diese schützende Funktion von SHIP1 bestimmte Domänen des Proteins, die durch Mutationen verändert sind, wichtig, da spezifische, Leukämie-assoziierte Veränderungen in diesen Domänen zu einem Verlust der normalen, regulatorischen Funktion von SHIP1 führen. Damit konnten wir einen direkten Bezug zwischen den untersuchten Mutationen und der funktionalen Rolle von SHIP1 herstellen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass SHIP1 auch das Wachstum der Leukämiezellen *in-vivo* hemmt. So konnte die Leukämieerkrankung durch das normale SHIP1, nicht aber durch SHIP1-Mutanten, signifikant verzögert werden. In weiteren Analysen konnten wir zeigen, welchen Einfluss SHIP1 auf bestimmte Signalwege ausübt. Auf molekularer Ebene konnten wir darüber hinaus auch neue Zielstrukturen (*Targets*) der SHIP1-vermittelten Effekte identifizieren.

Zusammenfassend konnten wir nachweisen, dass SHIP1 die Rolle eines Tumorsuppressors in den von uns analysierten Modellen zur Leukämieauslösung ausübt. Die Wiederherstellung und/oder Aktivierung der SHIP1-Funktion könnte eine neue Therapiemöglichkeit darstellen, um das Wachstum von Leukämiezellen zu unterdrücken und normale Blutzellen vor einer Verdrängung aus dem Knochenmark zu schützen. Die von uns identifizierten Targets der SHIP1-vermittelten Regulation stellen vielversprechende Kandidaten für zukünftige Therapieoptionen dar.