

Abschlussbericht

Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass die Gas6/Axl Achse (siehe Folie 1) bei myeloischen Neoplasien wie der Akuten Myeloischen Leukämie eine wichtige Rolle für die Proliferation, das Überleben und die Chemoresistenz der entarteten Zellen spielt (Ben Batalla & Schultze et al., Blood, 2013).

Aus myeloproliferativen Neoplasien können akute myeloidische Leukämien entstehen, die dann eine intensive Therapie erfordern und dennoch oft tödlich verlaufen. Bei myeloproliferativen Neoplasien ist in einem großen Prozentsatz die Tyrosinkinase JAK2 mutiert (JAK2V617F). Wir haben zeigen können, dass auch bei myeloischen Zellen, bei denen diese Tyrosinkinase mutiert ist, eine Axl-Inhibition zum Absterben der Zellen führt (siehe Folie 3 rechts oben). Dies gelang nicht nur an Zellkulturzellen, sondern auch an primären Patientenzellen (exemplarisch siehe Folie 3 unten).

Die Gas6/Axl Achse im Knochenmark funktioniert folgendermaßen: Der Ligand der Rezeptortyrosinkinase Axl, Gas6, wird hauptsächlich von den Stromzellen im Knochenmark gebildet (siehe Folie 2). Wir haben zeigen können, dass die Bildung von Gas6 massiv verstärkt werden kann, zum einen direkt durch Stress (z.B. Bestrahlung (siehe exemplarisch Folie 3 links oben) oder Chemotherapie) aber auch durch lösliche Faktoren, die von Leukämiezellen gebildet werden (z.B. M-CSF und IL-10). Gas6 stimuliert schließlich die entarteten Zellen über die Rezeptortyrosinkinase Axl, was zu gesteigerten Überleben und zu gesteigerter Chemoresistenz der Zellen führt (siehe Folie 4).

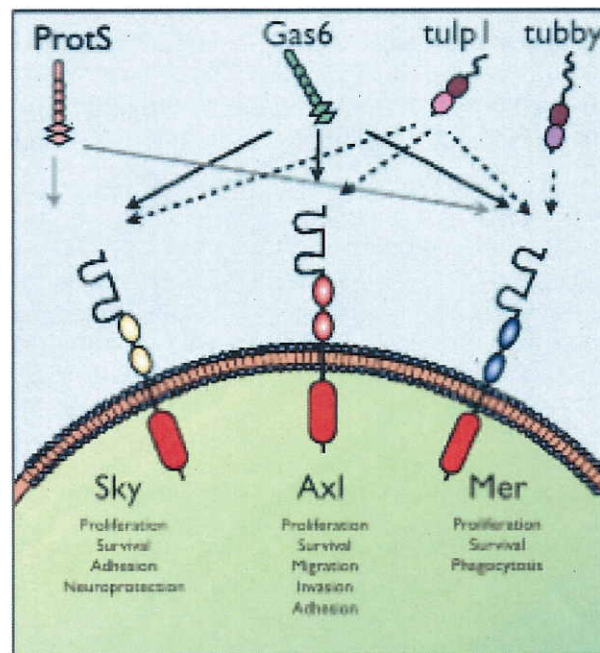
Die Expression von Axl in Blasten hat sogar prognostische Relevanz für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (siehe Originalpublikation). Mithilfe eines kleinmolekularen Inhibitors von Axl, BGB324, können die entarteten Zellen *in vitro* und *in vivo* wirksam behandelt werden. Die Axl Inhibition wirkt additiv mit Chemotherapie und scheint keinen relevanten negativen Einfluss auf die Blutbildung aus gesunden Vorläuferzellen zu haben.

Auch aufgrund der von uns veröffentlichten Studie sind zeitnah erste klinische Untersuchungen des Prinzips der Axl Inhibition auch an Patienten mit myeloischen Neo-

plasien geplant. Es bleibt abzuwarten, inwiefern sie die vielversprechenden präklinischen Ergebnisse in eine klinische Wirksamkeit übersetzen lassen.

Folie 1:

Rezeptortyrosinkinase Axl als innovative Zielstruktur in myeloischen Zellen



Schmidt*, Ben-Batalla*, **Schultze**, Loges
 (*equal contribution), CMLS, 2012

Folie 2:

Der Ligand von Axl, Gas6, wird von Knochenmarkstromazellen gebildet

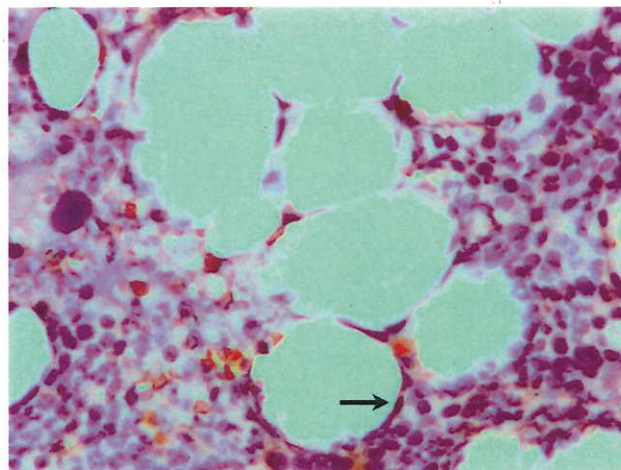
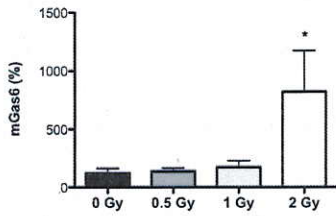


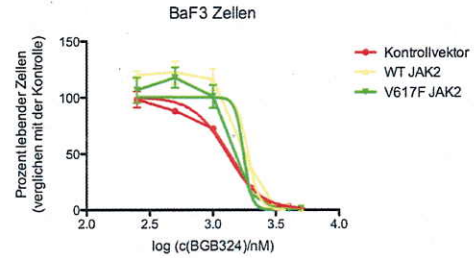
Abb.: Immunhistochemischer Nachweis von Gas6 in Knochenmarkstromazellen
 An Paraffinschnitten von Knochenmarkbiopsien von Lymphompatienten ohne Infiltration des Knochenmarkes wurde immunhistochemisch Gas6 nachgewiesen. Dabei zeigte sich ein überwiegend stromaler Ursprung des Gas6 im Knochenmark (schwarzer Pfeil). Erythrozyten waren ebenfalls positiv. Eine Kontrollfärbung ohne primären (anti-Gas6-) Antikörper ergab keine positiven Zellen.

Folie 3:

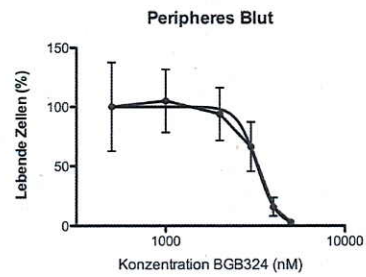
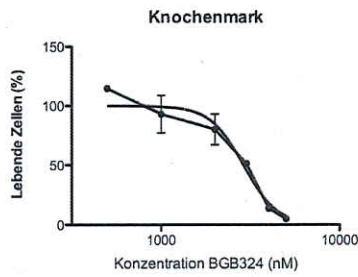
Stress, zum Beispiel durch Bestrahlung, regt die Gas6 Produktion von Stromazellen an



Die Gas6/Axl Achse kann unabhängig vom JAK2 Mutationsstatus gehemmt werden

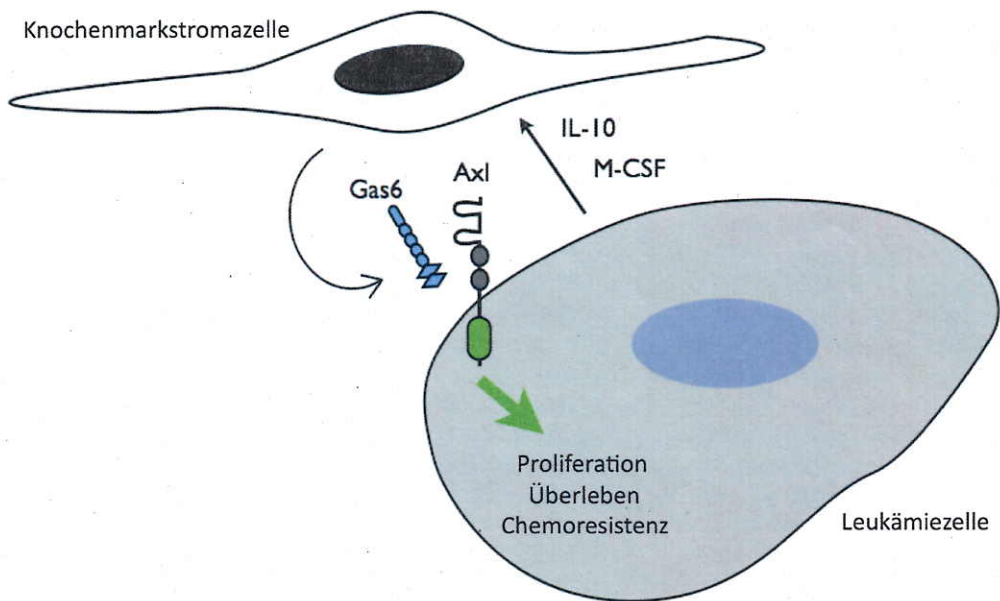


Die Hemmung der Gas6/Axl Achse mit einem kleinmolekularen Inhibitor (BGB324) gelingt auch bei primären Knochenmark- und Blutzellen von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien



Folie 4:

Mechanismus der Gas6/Axl Interaktion bei der Akuten Myeloischen Leukämie



Ben-Batalla* & Schultze* et al., (*equal contribution), Blood, 2013