

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

2004

Heinrich Heine

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



Heinrich Heine

ISBN 3-9808514-3-5

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2004**

ROWLEY, J.D. „Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining“, *Nature* 243 (1973), 290-293.

WILLIS, T.G. und M.J. DYER. „The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies“, *Blood* 96 (2000), 808-822.

Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2004

Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch

Konzeption und Redaktion:
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Stüssmuth

Literatur

- ALBER, G., K.M. KIM, P. WEISER, C. RIESTERER, R. CARSETTI und M. RETH. „Molecular mimicry of the antigen receptor signalling motif by transmembrane proteins of the Epstein-Barr virus and the bovine leukaemia virus“, *Current Biology* 3 (1993), 333-339.
- BRACK, C., M. HIRAMA, R. LENHARD-SCHULLER und S. TONEGAWA. „A complete immunoglobulin gene is created by somatic recombination“, *Cell* 15 (1978), 1-14.
- FELDHAN, N., F. KLEIN, J.L. MOOSTER, P. HADWEH, M. SPRANGERS, M. WARTENBERG, M.M. BEKHTE, W.K. HOFMANN, S. HERZOG, H. JUMAA, J.D. ROWLEY und M. MÜSCHEN. „Mimicry of a constitutively active pre-B cell receptor in acute lymphoblastic leukemia cells“, *Journal of Experimental Medicine* 201 (2005), 1837-1852.
- HANAHAN, D. und R.A. WEINBERG. „The hallmarks of cancer“, *Cell* 100 (2000), 57-70.
- HUETTNER, C.S., P. ZHANG, R.A. VAN ETTEN und D.G. TENEN. „Reversibility of acute B-cell leukaemia induced by BCR-ABL1“, *Nature Genetics* 24 (2000), 57-60.
- JUNGNICKEL, B., A. STARATSCHER-JOX, A. BRAUNINGER, T. SPIEKER, J. WOLF, V. DIEHL, M.L. HANSMANN, K. RAJEWSKY und R. KÜPPERS. „Clonal deleterious mutations in the Ikap-paBalpha gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma“, *Journal of Experimental Medicine* 191 (2000), 395-402.
- KIM, S., M. DAVIS, E. SINN, P. PATTEN und L. HOOD. „Antibody diversity: somatic hypermutation of rearranged VH genes“, *Cell* 27 (1981), 573-581.
- KLEIN, F., N. FELDHAN, L. HARDER, H. WANG, M. WARTENBERG, W.K. HOFMANN, P. WERNERT, R. SIEBERT und M. MÜSCHEN. „The BCR-ABL1 kinase bypasses selection for the expression of a pre-B cell receptor in pre-B acute lymphoblastic leukemia cells“, *Journal of Experimental Medicine* 199 (2004), 673-685.
- KLEIN, F., N. FELDHAN, J.L. MOOSTER, M. SPRANGERS, W.K. HOFMANN, P. WERNERT, M. WARTENBERG und M. MÜSCHEN. „Tacing the pre-B to immature B cell transition in human leukemia cells reveals a coordinated sequence of primary and secondary IGH gene rearrangement, IGH deletion, and IGL gene rearrangement“, *Journal of Immunology* 174 (2005), 367-375.
- KRAUS, M., M.B. ALIMZHANOV, N. RAJEWSKY und K. RAJEWSKY. „Survival of resting mature B lymphocytes depends on BCR signaling via the Igalphabeta heterodimer“, *Cell* 117 (2004), 787-800.
- KÜPPERS, R. und K. RAJEWSKY. „The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease“, *Annual Reviews of Immunology* 16 (1998), 471-493.
- LAM, K.P., R. KÜHN und K. RAJEWSKY. „In vivo ablation of surface immunoglobulin on mature B cells by inducible gene targeting results in rapid cell death“, *Cell* 90 (1997), 1073-1083.
- LOOK, A.T. „Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias“, *Science* 278 (1997), 1059-1064.
- MCGEOCH, D.J. „Molecular evolution of the gamma-Herpesvirinae“, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 356 (2001), 421-435.
- MÜSCHEN, M., K. RAJEWSKY, M. KRÖNKE und R. KÜPPERS. „The origin of CD95-gene mutations in B-cell lymphoma“, *Trends in Immunology* 23 (2002), 75-80.
- PASCUAL, V., Y.J. LIU und J. BANCHEREAU. „Normal human B cell sub-populations and their malignant counterparts“, *Baillieres Clinical Haematology* 10 (1997), 525-538.
- RAJEWSKY, K. „Clonal selection and learning in the antibody system“, *Nature* 381 (1996), 751-758.
- RETH, M. „Antigen receptor tail clue“, *Nature* 338 (1989), 383-384.
- © Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005
 Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
 Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
 Redaktionsassistent: Georg Stütgen
 Beratung: Friedrich-K. Unterweg
 Satz: Friedhelm Sowa, LATEX
 Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
 Gesetzt aus der Adobe Times
 ISBN 3-9808514-3-5

von EBV-infizierten B-Lymphozyten führt zu Tyrosin-Phosphorylierung von ITAMs und zur Fortleitung eines Aktivierungssignals, das von der natürlichen Aktivität des B-Zell-Rezeptors ununterscheidbar ist. Damit erhalten EBV-infizierte B-Lymphozyten LMP2A-vermittelte Überlebenssignale selbst dann, wenn sie einen defekten B-Zell-Rezeptor exprimieren und deswegen keine Überlebenssignale des B-Zell-Rezeptors erhalten würden. Die Qualitätskontrolle während der B-Zell-Reifung ist daher für EBV-infizierte B-Lymphozyten außer Kraft gesetzt, an die Stelle des natürlichen B-Zell-Rezeptor-Signals tritt eine Fiktion des viralen Onkoproteins LMP2A.

Die autonome Kinaseaktivität des chimären BCR-ABL1-Onkoproteins in Leukämien, die perpetuierte Aktivität von NF- κ B in Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen im Hodgkin-Lymphom und die Aktivierung von LMP2A-abhängigen ITAM-Signalmotiven in EBV-transformierten B-Lymphozyten bilden drei Beispiele für Situationen, in denen eine wichtige Sensorfunktion des B-Zell-Rezeptors durch eine quasi selbstgefällige Fremd-suggestion ersetzt wird. Die von Hanahan und Weinberg (2000) formulierten sechs Kriterien der malignen Transformation (*hallmarks of cancer*) können daher um ein siebtes ergänzt werden, nämlich das jener trügerischen Sorglosigkeit (*insouciance*), der die transformierte Zelle durch illusionäre Botschaften – fiktive Überlebenssignale – erliegt, die vom malignen Agens generiert werden.

Ingeborg Bachmann

REKLAME

Wohin aber gehen wir

ohne sorge sei ohne sorge

wenn es dunkel und wenn es kalt wird

sei ohne sorge

aber

mit musik

heiter und mit musik

und denken

heiter

angesehts eines Endes

mit musik

und wohin tragen wir

am besten

unsre Fragen und den Schauer aller Jahre

in die Traumwäscerei ohne sorge sei ohne sorge

was aber geschieht

am besten

wenn Todesstille

eintritt

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	15
Rektorat	17
ALFONS LABISCH (Rektor)	
Autonomie der Universität –	
Ein Leitbild für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	19
VITTORIA BORSÒ	
Internationalisierung als Aufgabe der Universität	33
RAIMUND SCHIRMEISTER und LILJA MONIKA HIRSCH	
Wissenschaftliche Weiterbildung –	
Chance zur Kooperation mit der Wirtschaft?	51
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	67
WOLFGANG H.M. RAAB (Dekan)	
Die Medizinische Fakultät – Entwicklung der Lehre	77
THOMAS RUZICKA und CORNELIA HÖNER	
Das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum	81
DIETER HAÜSSINGER	
Der Forschungsschwerpunkt Hepatologie	87
IRMGARD FÖRSTER, ERNST GLEICHMANN,	
CHARLOTTE ESSER und JEAN KRUTMANN	
Pathogenese und Prävention von umweltbedingten	
Erkrankungen des Immunsystems	101
MARKUS MÜSCHEN	
Illusionäre Botschaften in der	
malignen Entartung humaner B-Lymphozyten	115

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	127
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	129
PETER WESTHOFF (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Was hat das Jahr 2004 gebracht?	141
DIETER WILLBOLD Die Rolle des Forschungszentrums Jülich für die Mathematisch-Naturwissenschaftliche und die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	147
DAGMAR BRUSS Verschränkt oder separabel? Moderne Methoden der Quanteninformationstheorie	155
STEPHANIE LÄER Arzneimitteltherapie bei Kindern – Eine Herausforderung besonderer Art für Forschung und Praxis	167
HILDEGARD HAMMER „Vor dem Abitur zur Universitär“ – Studium für Schülerinnen und Schüler an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	183
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	195
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	197
BERND WITTE (Dekan) Zur Lage von Forschung und Lehre an der Philosophischen Fakultät	203
WOLFGANG SCHWENTKER Geschichte schreiben mit Blick auf Max Weber: Wolfgang J. Mommsen	209
DETLEF BRANDES „Besinnungsloser Tummel und maßlose Einschüchterung“: Die Studierendensuchen im Jahre 1938	221
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, HANS KÖRNER und JÜRGEN WIENER Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Innovationen und Kooperationen	241
GERHARD SCHURZ Der Mensch – Ein Vernunftwesen? Kognition und Rationalität aus evolutions-theoretischer Sicht	249

Hodgkin-Lymphomen. In der Konsequenz dieser Mutationen exprimieren Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen entweder kein $I\kappa B\alpha$ -Protein oder nur inaktive Mutanten des Proteins. In diesem Fall verliert $I\kappa B\alpha$ seine Funktion, $NF-\kappa B$ zu binden und im Zytoplasma zurückzuhalten. Fehlt $I\kappa B\alpha$, so kann $NF-\kappa B$ ungehindert in den Zellkern wandern und dort ohne weitere Einschränkung als aktivierender Transkriptionsfaktor wirken.¹⁶ Antipoptotische Signalmoleküle, darunter besonders BCL2 und BCLX_L, werden durch die deregulierte Aktivität von $NF-\kappa B$ im Übermaß exprimiert und machen so Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen weitgehend unangreifbar gegenüber Apoptosestimuli. Tatsächlich spielt die Regulation der Aktivität von $NF-\kappa B$ auch eine wichtige Rolle in der Wachstumskontrolle und in Selektionsvorgängen während der Entwicklung normaler B-Lymphozyten. Letztlich mindert die vom B-Zell-Rezeptor angestoßene Signalkaskade in der Inaktivierung von $I\kappa B\alpha$ und damit der Aktivierung von $NF-\kappa B$. Auf diese Weise entsteht die antiapoptotische Wirkung von B-Zell-Rezeptor-Signalen. So gesehen entspricht die konstitutive $NF-\kappa B$ -Aktivität durch Kontrollverlust bei *IKBA*-Defekten einer Initiatorfunktion eines zentralen Aspekts des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs. Selbst in Abwesenheit eines funktionell aktiven B-Zell-Rezeptors wird in Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen dessen ständige Aktivität in Form von autonom perpetuierten Überlebenssignalen vorgegaktelt. Es handelt sich also um die Fiktion eines physiologischen Überlebenssignals, das die maligne transformierte Zelle zur Sicherung ihres eigenen Überlebens einsetzt.

Illusionäre Glücksbotschaften als Strategie der viralen Transformation humaner B-Lymphozyten

Offenbar entspringen molekulare Trugbilder, die in der malignen Transformation von B-Lymphozyten zum Tragen kommen, einer sehr alten Tradition: Bereits das Epstein-Barr-Virus (EBV), das zu der etwa 80 Millionen Jahre alten Familie der γ -Herpesviren gehört,²⁰ besitzt die Fähigkeit, Überlebenssignale in B-Lymphozyten zu initiieren. Erst viel später in der Evolution wurde EBV zum ständigen Begleiter des Menschen. In etwa 95 Prozent der Bevölkerung in der westlichen Hemisphäre persistiert EBV durch eine latente Infektion in B-Lymphozyten. Diese lebenslange, vom Virusträger unbemerkte Latenz setzt ein ausgeklügeltes Gleichgewicht zwischen viraler Replikation und Abschirmung vor dem Immunsystems des Virusträgers voraus. Dieses Problem wird von EBV dadurch gelöst, dass nur sehr wenige B-Lymphozyten (etwa eine in 10^5 oder 10^6 B-Lymphozyten) tatsächlich EBV trägt. Diese wenigen B-Lymphozyten werden allerdings durch Überlebenssignale des Virus selbst sehr langjährig gemacht, so dass EBV eine stabile Plattform für seine latente Persistenz erhält. Die EBV-infizierten B-Lymphozyten werden durch EBV-generierte Überlebenssignale jeder Überprütung und jedem Selektionsdruck enthoben und erreichen damit den Zustand einer trügerischen Sorglosigkeit, den das Gedicht „Reklame“ von Ingeborg Bachmann thematisiert. Auch in diesem Fall geht es um die Fiktion eines B-Zell-Rezeptor-Überlebenssignals: EBV exprimiert nämlich das virale Onkoprotein LMP2A, das ein entscheidendes Aktivierungsmotiv (ITAM²¹) mit den Signalketten $I\kappa B\alpha$ und $Ig\beta^{22}$ gemeinsam hat.²³ Aggregation von LMP2A-Molekülen auf der Membran

²⁰ Vgl. McGeech (2001).

²¹ *Immunoreceptor Tyrosine-based activation motif*

²² Vgl. Reih (1989).

²³ Vgl. Alber *et al.* (1993).

effektiv den Selektionsdruck, tatsächlich einen funktionell aktiven Prä-B-Zell-Rezeptor zu bilden, da bereits äquivalente, autonom gebildete Überlebenssignale durch die BCR-ABL1-Kinase bereitgestellt werden. BCR-ABL1 imitiert auf diese Weise einerseits die zentralen Signaleigenschaften des Prä-B-Zell-Rezeptors, andererseits werden so gleich vier der sechs von Hanahan und Weinberg (2000) formulierten Kriterien der malignen Transformation erfüllt (*hallmarks of cancer*). Denn durch das molekulare Mimikry des Prä-B-Zell-Rezeptors (Abb. 1) vermittelt BCR-ABL1 die Fähigkeit, Apoptose zu verhindern, Unabhängigkeit von exogenen Wachstumssignalen, Unempfindlichkeit gegenüber exogener Wachstumskontrolle und unbegrenztes Proliferationspotenzial (*evading apoptosis, self-sufficiency in growth signals, insensitivity to anti-growth signals, limitless replicative potential*¹³). Daher ist die Expression der BCR-ABL1-Kinase allein ausreichend, um B-Zell-Vorläufer zu transformieren.¹⁴

In Anwesenheit der BCR-ABL1-Kinase scheinen die malignen transformierten Prä-B-Zellen eine Situation zu bevorzugen, in der entweder kein Prä-B-Zell-Rezeptor exprimiert wird, oder in der der Prä-B-Zell-Rezeptor stumm ist und kein eigenes Signal generieren kann. Diese Konstellation erinnert an das Hodgkin-Lymphom, einem anderen häufigen B-Zell-Tumor, der in vielen Fällen durch destruktive somatische Mutationen seine Fähigkeit eingeübt hat, einen B-Zell-Rezeptor zu exprimieren.¹⁵

Aktivierung von NF- κ B als Fiktion eines physiologischen Überlebenssignals

Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen bilden die Tumorzell-Population in klassischen Hodgkin-Lymphomen und machen weniger als ein Prozent der Zellmasse der tumorös vergrößerten Lymphknoten aus.¹⁶ Ebenfalls ungewöhnlich, exprimieren Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen typischerweise keine B-Zell-Antigene und auch keinen funktionell aktiven B-Zell-Rezeptor.¹⁷ Damit stellt sich die Frage, wie Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, die sich von reifen B-Lymphozyten ableiten, der Notwendigkeit entgehen, Überlebenssignale des B-Zell-Rezeptors zu empfangen. Unabhängigkeit von der Funktion des B-Zell-Rezeptors kann auch im Fall von Hodgkin-Lymphomen durch eine Veränderung der intrazellulären Signalkaskade erklärt werden, die ein konstitutiv aktives, vom B-Zell-Rezeptor unabhängiges Überlebenssignal generiert: Konkret betroffen ist in der Mehrzahl der Fälle von Hodgkin-Lymphomen ein Signalmolekül am Ende der Kaskade, der Transkriptionsfaktor NF- κ B.¹⁸ Im Sinne eines autonomen Überlebenssignals ist NF- κ B in fast allen Fällen von Hodgkin-Lymphomen konstitutiv aktiv. In einem Teil der Fälle konnten Defekte des wichtigsten Steuermoleküls der NF- κ B-Aktivität, des NF- κ B-Inhibitors I κ B α , als Ursache für die unkontrollierte Aktivität ausgemacht werden.¹⁹ Diese Defekte konnten in Form von destruktiven biallelischen somatischen Mutationen des *IKBA*-Gens nachgewiesen werden. Damit erfüllt *IKBA* durchaus die Funktion eines Tumorsuppressorgens in

¹³ Vgl. Hanahan und Weinberg (2000).

¹⁴ Vgl. Huetner *et al.* (2000).

¹⁵ Vgl. Küppers und Rajewsky (1998).

¹⁶ Vgl. Küppers und Rajewsky (1998).

¹⁷ Vgl. Küppers und Rajewsky (1998).

¹⁸ *Nuclear factor for κ light chain transcription in B lymphocytes*

¹⁹ Vgl. Jungnickel *et al.* (2000).

RALPH WEISS	Medien – Im blinden Fleck öffentlicher Beobachtung und Kritik?	265
REINHOLD GÖRLING	Medienkulturwissenschaft – Zur Aktualität eines interdisziplinären Faches	279
BERND WITTE	Deutsch-jüdische Literatur und literarische Moderne. Prolegomena zu einer deutsch-jüdischen Literaturgeschichte	293
Gastbeitrag		
WOLFGANG FRÜHWALD	Das Geschenk, „nichts erklären zu müssen“. Zur Neugründung eines Instituts für Jüdische Studien	307
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät		
<i>Dekanat</i>		321
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>		323
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME (Dekan)	Der Stabilitäts- und Wachstumspekt – Lästiges Übel oder notwendige Schranke?	325
GUIDO FÖRSTER	Verlustverrechnung im Beteiligungskonzern	341
ALBRECHT F. MICHLE	Die Effizienz der Fiskalpolitik in den Industrieländern	363
GERD RAINER WAGNER, RÜDIGER HAHN und THOMAS NOWAK	Das „Montréal-Projekt“ – Wirtschaftswissenschaftliche Kompetenz im internationalen Studienwettbewerb	381
Juristische Fakultät		
<i>Dekanat</i>		393
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>		395
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	Zehn Jahre Juristische Fakultät – Rückblick und Ausblick	397
ULRICH NOACK	Publizität von Unternehmensdaten durch neue Medien	405
DIRK LOOSCHELDERS	Grenzüberschreitende Kindesentführungen im Spannungsfeld von Völkerrecht, Europäischem Gemeinschaftsrecht und nationalem Verfassungsrecht	423

RALPH ALEXANDER LORZ Die unmittelbare Anwendbarkeit des Kindeswohl vorrangs nach Art. 3 Abs. 1 der UN-Kinderrechtskonvention im nationalen Recht	437
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.	
OTHMAR KALTHOFF Jahresbericht 2004	459
Forschergruppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
SEBASTIAN LÖBNER Funktionalbegriffe und Frames – Interdisziplinäre Grundlagenforschung zu Sprache, Kognition und Wissenschaft	463
HANS WERNER MÜLLER, FRANK BOSSE, PATRICK KÜRY, KERSTIN HASENPUSCH-THEIL, NICOLE KLAPKA UND SUSANNE GRESCHAT Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“	479
ALFONS SCHNITZLER, LARS TIMMERMANN, BETTINA POLLOK, MARKUS PLONER, MARKUS BUTZ und JOACHIM GROSS Oszillatorische Kommunikation im menschlichen Gehirn	495
MARKUS UHRBERG Natürliche Killerzellen und die Regulation der KIR-Rezeptoren	509
Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Das Deutsche Diabetes-Zentrum	
GUIDO GIANI, DIRK MÜLLER-WIELAND und WERNER A. SCHERBAUM Das Deutsche Diabetes-Zentrum – Forschung und Klinik unter einem Dach	521
WERNER A. SCHERBAUM, CHRISTIAN HERDER und STEPHAN MARTIN Interaktion von Inflammation, Lifestyle und Diabetes: Forschung an der Deutschen Diabetes-Klinik	525
DIRK MÜLLER-WIELAND und JÖRG KOTZKA Typ-2-Diabetes und Metabolisches Syndrom als Folgen einer „entgleisten“ Genregulation: Forschung am Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie	533
GUIDO GIANI, HELMUT FINNER, WOLFGANG RATHMANN und JOACHIM ROSENBAUER Epidemiologie und Public Health des Diabetes mellitus in Deutschland: Forschung am Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums	537

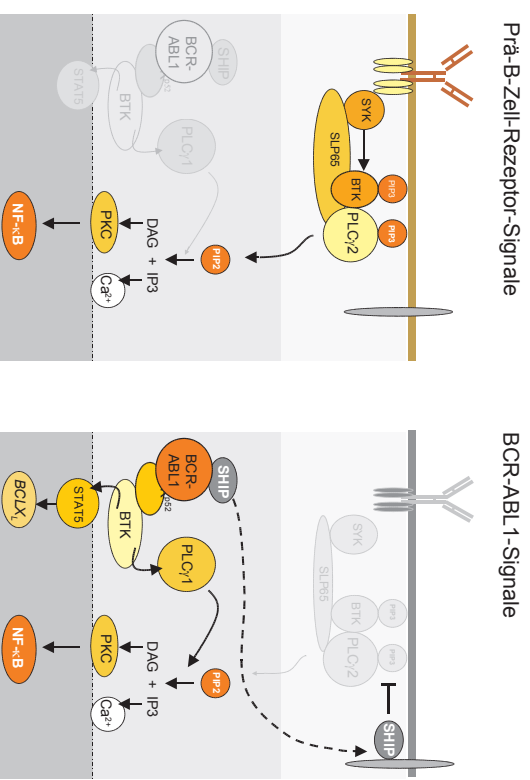


Abb. 1: molekulares Mimicry eines Prä-B-Zell-Rezeptor-Signals durch BCR-ABL1.

anhaltenden Anstieg der zyttoplasmatischen Ca^{2+} -Konzentration gemessen werden kann. Im Gegensatz dazu hat die Stimulation des Prä-B-Zell-Rezeptors auf BCR-ABL1-positive Leukämiezellen keinen Effekt. Stattdessen zeigen diese Zellen eine autonom oszillierende Aktivität von Ca^{2+} -Strömen, die durch Stimulation des Prä-B-Zell-Rezeptors nicht beeinflusst wird. Die oszillierende Ca^{2+} -Signalaktivität entspricht vermutlich dem alternativen Überlebenssignal in den BCR-ABL1-positiven Leukämiezellen in Abwesenheit eines funktionell aktiven Prä-B-Zell-Rezeptors. Um dieses Signal genauer zu charakterisieren, wurden Tyrosin-Phosphorylierungsereignisse von Bestandteilen der normalen Prä-B-Zell-Rezeptor-Signalkaskade untersucht. Tyrosin-Phosphorylierung von SYK, SLP65 und BTK führt zur Aktivierung dieser Moleküle und zu einer Fortleitung und Amplifikation des Aktivierungssignals im Zellinneren. Schließlich kommt es zur Tyrosinphosphorylierung der Phospholipase $C\gamma 2$, die wiederum das Phosphatidylinositol PI(4,5)P₂ zu Diacylglycerol und IP₃ spaltet (Abb. 1). IP₃ seinerseits fungiert als Ligand für Ca^{2+} -Kanäle des endoplasmatischen Retikulums, dem größten intrazellulären Ca^{2+} -Speicher. Interessanterweise führt die Aktivität der onkogenen BCR-ABL1-Kinase zu einer Tyrosin-Phosphorylierung von BTK, wohingegen andere Signalmoleküle wie SYK und SLP65 in vielen Fällen überhaupt nicht gebildet werden.¹² Letztlich führt dieses Signal zur Aktivierung von STAT5 und BCLX_L, zwei Moleküle, die Apoptose verhindern und das Überleben der Leukämiezellen begünstigen. In ihrer Konsequenz ist die von BCR-ABL1 abhängige Signalkaskade nicht unterscheidbar von Überlebenssignalen, die durch eine ständige Aktivität des Prä-B-Zell-Rezeptors initiiert werden würde. Damit umgeht die Leukämiezelle

¹² Vgl. Feldhahn *et al.* (2005).

Molekulares Mimikry: BCR-ABL1 imitiert einen konstitutiv-aktiven Prä-B-Zell-Rezeptor in akuten lymphoblastischen Leukämiezellen

Als klassisches Fusionsereignis wurde 1972 die t(9;22)(q34;q11) Translokation, das sogenannte Philadelphia-Chromosom, entdeckt,⁷ das für eine konstitutiv aktive Tyrosinkinase bestehend aus BCR und ABL1 kodiert. Das Philadelphia-Chromosom gilt als die häufigste rekurrente genetische Aberration in Leukämien des Erwachsenenalters. Die Kinaseaktivität von BCR-ABL1 greift tief in die Signaltransduktionskaskade der transformierten B-Zell-Vorfürer ein und generiert ein autonomes Überlebenssignal, das den Leukämiezellen Unabhängigkeit von exogenen Wachstumsfaktoren vermittelt. Umgekehrt stellt die Hemmung der BCR-ABL1-Kinaseaktivität ein wichtiges therapeutisches Prinzip dar, da auf diese Weise die Leukämiezellen ein zentrales Überlebenssignal verlieren und so in den programmierten Zelltod (Apoptose) getrieben werden. Daher wurde das von BCR-ABL1 initiierte Überlebenssignal genauer untersucht.

Dabei fiel zunächst auf, dass ein Großteil der untersuchten Leukämiekline Immunglobulingene in einer nicht-funktionellen Konfiguration trägt, die nicht mit der Expression einer Immunglobulin-Schwerkette innerhalb eines Prä-B-Zell-Rezeptors vereinbar ist.⁸ Dies ist unerwartet, denn normale Prä-B-Zellen (vielfach Vorläufer von Leukämien) werden im Knochenmark durch Apoptose eliminiert, es sei denn, sie werden durch Überlebenssignale eines funktionell aktiven Prä-B-Zell-Rezeptors gerettet.⁹ Auch reife B-Lymphozyten können nicht ohne Überlebenssignale des B-Zell-Rezeptors existieren und werden durch Apoptose eliminiert, wenn sie ihren B-Zell-Rezeptor¹⁰ oder dessen Fähigkeit, Überlebenssignale zu generieren,¹¹ verlieren. Die Vermutung liegt also nahe, dass in den Leukämieklonen, die keinen Prä-B-Zell-Rezeptor tragen, ein alternatives Überlebenssignal an die Stelle des Prä-B-Zell-Rezeptors tritt.

Die Signalkaskade ausgehend vom Prä-B-Zell-Rezeptor in normalen Prä-B-Zellen (Abb. 1, links) und BCR-ABL1-transformierten Prä-B-lymphoblastischen Leukämiezellen wird schematisch verglichen. Die proximale Signalkaskade wird gebildet durch die Tyrosinkinasen SYK und BTK, Phospholipase C γ 2, untereinander verbunden durch das Adaptormolekül SLP65, gekoppelt an die Signalkette des Prä-B-Zell-Rezeptors und verankert an der Zellmembran durch PI(3,4,5)P3, ein membranständiges Phosphatidylinositol-Phosphat. In BCR-ABL1-transformierten Prä-B-lymphoblastischen Leukämiezellen ist die proximale membrannähe Signalkaskade weitgehend inaktiv, während die zytoplasmatische BCR-ABL1-Kinase-Aktivität ebenfalls zu Ca²⁺-Signalen und schließlich NF- κ B-Aktivierung führt (Abb. 1, rechts).

Nicht einmal die wenigen Leukämien, in denen die Tumorzellen tatsächlich einen Prä-B-Zell-Rezeptor auf der Oberfläche exprimieren, sind für Prä-B-Zell-Rezeptor-Signale ansprechbar. Leukämiezellen mit onkogener BCR-ABL1-Tyrosinkinase generieren stattdessen ein eigenes autonomes Prä-B-Zell-Rezeptor-unabhängiges Signal. Werden normale Prä-B-Zellen mit einem Antikörper gegen den Prä-B-Zell-Rezeptor stimuliert, so führt das zu einer Aktivierung der intrazellulären Signalkaskade, was schließlich durch einen

Universitätsverwaltung

JAN GERKEN und HERMANN THOLE
 Moderne Universitätsplanung 547

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

JAN VON KNOP und DETLEF LANNERT
 Gefahren für die IT-Sicherheit und Maßnahmen zu ihrer Abwehr 567

MICHAEL WETTERN und JAN VON KNOP
 Datenschutz im Hochschulbereich 575

IRMGARD SIEBERT und KLAUS PEERENBOOM

Ein Projekt zur Optimierung der Selbstausleihe.

Zur Kooperation der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf mit der 3M Deutschland GmbH 591

SILVIA BOOCHS, MARCUS VAILLANT und MAX PLASSMANN

Neue Postkartenserie der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 601

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

MAX PLASSMANN

Autonomie und ministerielle Steuerung beim Aufbau der neuen Fakultäten der Universität Düsseldorf nach 1965 629

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT

Jahreschronik 2004 643

Autorinnen und Autoren 657

⁷ Vgl. Rowley (1973).

⁸ Vgl. Klein *et al.* (2004) sowie Klein *et al.* (2005).

⁹ Vgl. Lam *et al.* (1997) sowie Kraus *et al.* (2004).

¹⁰ Vgl. Lam *et al.* (1997).

¹¹ Vgl. Kraus *et al.* (2004).

MARKKUS MÜSCHEN

Illusionäre Botschaften in der malignen Entartung humaner B-Lymphozyten

And forever before me gleams,

The shining city of song,

In the beautiful land of dreams.

But when I would enter the gate

Of that golden atmosphere,

It is gone, and I wonder and wait

For the vision to reappear.

Henry Wadsworth Longfellow
„Fata Morgana“

B-Lymphozyten, die Zellen im menschlichen Organismus, die durch die Produktion von Immunglobulinen einen wesentlichen Beitrag zur Abwehr von Infektionskrankheiten leisten, werden während ihrer gesamten Entwicklung ständig überpruft und in ihrer Funktion optimiert.¹ Bei diesen Optimierungsvorgängen spielen Rekombinationsereignisse von Gensegmenten und damit Bruchereignisse genomischer DNA eine zentrale Rolle.² Darüber hinaus werden die Gene in B-Lymphozyten, die für Immunglobulinmoleküle kodieren, durch eine große Anzahl somatischer Mutationen verändert.³ Dieser Mutationsmechanismus, genannt somatische Hypermutation, kann ebenso wie DNA-Rekombinationsereignisse in B-Lymphozyten auch Gene betreffen, die nicht für Immunglobuline kodieren. In diesen seltenen Fällen ist für B-Lymphozyten die konkrete Gefahr der malignen Entartung durch genetische Veränderung gegeben.⁴ Das bedeutet, die normale Entwicklung von B-Lymphozyten trägt selbst ein Risiko der malignen Transformation in sich, wobei aus Vorläuferzellen von B-Lymphozyten im Knochenmark typischerweise Leukämien entstehen, wohingegen reife B-Lymphozyten in Lymphknoten oder in der Milz in Form von Lymphomen entarten können.⁵ In vielen dieser Fälle entarten B-Lymphozyten oder ihre Vorläufer durch Gen-Translokationen infolge chromosomaler Bruchereignisse. Dabei entstehen häufig Fusionsgene aus zwei Bruchstücken, die als Onkogene für transformierende Fusionsproteine kodieren, wobei die Regulation der normalen Genexpression oder Signaltransduktion der Zelle beeinträchtigt werden kann.⁶

¹ Vgl. Rajewsky (1996).

² Vgl. Brack *et al.* (1978).

³ Vgl. Kim *et al.* (1981).

⁴ Vgl. Müsschen *et al.* (2002).

⁵ Vgl. Pascual *et al.* (1997).

⁶ Vgl. Look (1997) sowie Willis und Dyer (2000).