

Regulation der extrinsischen und intrinsischen Hämostaseaktivierung bei akuter myeloischer Leukämie

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) handelt es sich um eine aggressiv verlaufende Erkrankung des blutbildenden Knochenmarks, die in der Regel eine intensive und langwierige Therapie erfordert. Patienten mit AML haben ein erhöhtes Risiko, sowohl Blutungen als auch thrombotische Gefäßverschlüsse zu erleiden. In einem früheren Forschungsprojekt konnten wir zeigen, dass der Gewebefaktor (oder "Tissue-Faktor", TF) eine wichtige Rolle in der Entstehung von Gerinnungsstörungen bei AML-Patienten spielt. TF ist ein Eiweiß (Protein), das im menschlichen Körper die Blutgerinnung anstößt, z. B. nach einer Schnittverletzung der Haut. Dies bedeutet, dass TF unter normalen, physiologischen Umständen nicht mit dem fließenden Blut in Kontakt tritt. Vielmehr ist TF wichtiger Bestandteil einer schützenden Hülle um die Blutgefäße herum. Es gibt jedoch Erkrankungen, bei denen TF auch im Blut selbst nachgewiesen werden kann. Hierzu zählt die AML. Dabei wird TF von einigen Leukämiezellen, den sog. Blasten, als Folge einer gestörten Genregulation in großer Menge auf der Zelloberfläche präsentiert. Auf diese Weise ist eine Aktivierung der Gerinnungskaskade auch ohne Gefäßwandverletzung möglich, was eine überschießende Ausbildung von Fibringerinnseln bewirkt. In der Folge kommt es zu einem exzessiven Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Blutplättchen und dadurch wiederum zu einer gesteigerten Blutungsneigung.

Aktuelle Daten aus unserem Labor legen nun nahe, dass das in den AML-Zellen gebildete Enzym Myeloperoxidase (MPO) einen negativen Regulator der TF-Aktivität darstellt. Im ersten Teil des Forschungsprojektes soll daher bei Patienten mit neudiagnostizierter AML der Zusammenhang zwischen MPO-Bildung einerseits und TF-Aktivität andererseits untersucht werden. Dabei sollen vor allem die molekularen Mechanismen ergründet werden, die der MPO-vermittelten TF-Regulierung zugrunde liegen.

Interessanterweise können bei AML-Patienten Blutungen oder Thrombosen auch in Abwesenheit von TF auftreten, was auf alternative Wege der Gerinnungsaktivierung hinweist. Eine Möglichkeit wäre z. B. die sog. Kontaktaktivierung des Gerinnungsfaktors XII. Der zweite Teil des Forschungsprojektes fokussiert daher auf den Nachweis von potentiellen Kontaktaktivatoren bei Patienten mit neudiagnostizierter AML. Hierzu zählen z. B. negativ geladene Polyphosphate oder extrazelluläre Nukleinsäuren (RNA/DNA), welche aus zerfallenden AML-Zellen freigesetzt werden. Durch kontrollierte Experimente soll nun geklärt werden, ob bei AML-Patienten eine Fibrinbildung auch über die TF-unabhängige Kontaktaktivierung möglich ist und somit als weitere Ursache für die häufig zu beobachtenden Blutungen und thrombotischen Gefäßverschlüssen in Frage kommt.

Die Ergebnisse des aktuellen Forschungsprojektes werden nicht nur zum besseren Verständnis der AML-assoziierten Gerinnungsstörungen beitragen, sondern hoffentlich auch neue Möglichkeiten zur Therapie und Prävention derselben aufzeigen.