

Die akute Promyelozytenleukämie (APL)

Dr. Katharina Wagner, Abteilung Hämatologie/Onkologie

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) ist molekularbiologisch durch den Nachweis der Translokation t(15;17) charakterisiert, die für das Fusionsprotein PML/RAR α kodiert. Das heute akzeptierte Modell der Pathogenese der APL geht davon aus, dass PML/RAR α die Expression der RAR α Zielgene reprimiert. Die essentiellen Zielgene konnten jedoch bis jetzt nicht identifiziert werden. Der Transkriptionsfaktor C/EBP α spielt eine zentrale Rolle bei der myeloischen Differenzierung. C/EBP α Mutationen wurden in 10% der Patientinnen und Patienten mit AML gefunden, allerdings sind keine Mutationen bei Patientinnen und Patienten mit APL beschrieben. Interessanterweise konnte in der U937 Zelllinie (U937PR9) mittels EMSA und Chromatin-Immunopräzipitation, eine verminderte Bindung von C/EBP α an den G-CSF-R Promotor in der Gegenwart von PML/RAR α gezeigt werden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Funktion von C/EBP α bei der APL gestört sein könnte. Um zu untersuchen, ob dieser Effekt auf den G-CSF-R Promotor beschränkt ist, wurde die Bindung an andere myeloische Promotoren untersucht. Diese Experimente zeigten eine verminderte Bindung von C/EBP α auch an diese Promotoren, z.B. die Neutrophile Elastase. Im Gegensatz dazu konnte kein Effekt des Fusionsproteins auf die konstitutive Bindung von Sp3 an den Thymidin-Kinase Promotor gefunden werden.

Im weiteren wurde die funktionelle Bedeutung der veränderten Bindung untersucht. In Gegenwart von PML/RAR α wurde eine Reduktion der G-CSF-R RNA Expression sowie der G-CSF-R Oberflächenexpression gefunden. Außerdem war die mRNA Expression der Elastase reduziert. Um die Auswirkung von PML/RAR α auf die C/EBP α Funktion in nativen t(15;17) positiven Zellen zu untersuchen, wurde ein Knockdown von PML/RAR α mittels lentiviralem Transfer von shRNAs in NB4 Zellen generiert. Nach lentiviraler Transduktion wurde eine deutliche Reduktion von PML/RAR α RNA und Protein gefunden. Im Einklang mit den Ergebnissen aus den U937PR9 Zellen wurde nach Knockdown von PML/RAR α ein 5-6 facher Anstieg der Elastase mRNA Expression und ein 2 facher Anstieg der G-CSF-R-RNA beobachtet. Zusammenfassend wurde eine verminderte Promotorbindung von C/EBP α in Gegenwart von PML/RAR α gefunden. Diese veränderte Bindung wurde von einer reduzierten mRNA Expression begleitet. Die Verminderung von PML/RAR α mittels siRNA hatte den gegenteiligen Effekt. Aktuell wird der Mechanismus dieses Effektes untersucht.