

Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2004

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

Heinrich Heine

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

2004

**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 Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 3-9808514-3-5

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 LILIA 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 HÄUSSINGER 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 Universität“ – 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 Taumel und maßlose Einschüchterung“. Die Sudetendeutschen 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 evolutionstheoretischer Sicht	249

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 Wachstumspakt –	
Lästiges Übel oder notwendige Schranke?	325
GUIDO FÖRSTER	
Verlustverrechnung im Beteiligungskonzern	341
ALBRECHT F. MICHLER	
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 Kindeswohlvorzugs 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

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
-------------------------------------	-----

MARKUS 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 überprüft 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. Müschen *et al.* (2002).

⁵ Vgl. Pascual *et al.* (1997).

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

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 so genannte 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-Vorläufer 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 Leukämieklone 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 membrannahe 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

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).

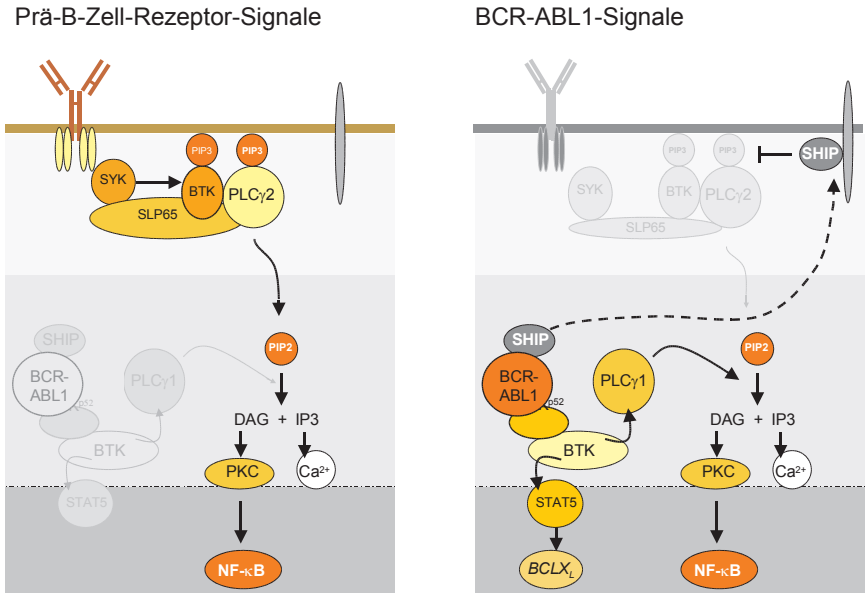


Abb. 1: molekulares Mimicry eines Prä-B-Zell-Rezeptor-Signals durch BCR-ABL1.

anhaltenden Anstieg der zytosolischen 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 Phosphatidyl-Inositol $PI(4,5)P_2$ zu Diacylglycerol und IP_3 spaltet (Abb. 1). IP_3 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).

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 B¹⁸. 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. Huettnner *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).

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 Antiapoptotische 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 mündet 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 Imitation 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 vorgegaukelt. Es handelt sich also um die Fiktion eines physiologischen Überlebenssignals, dass 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 imitieren. 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 langlebig gemacht, so dass EBV eine stabile Plattform für seine latente Persistenz erhält. Die EBV-infizierten B-Lymphozyten werden durch EBV-generierte Überlebenssignale jeder Überprüfung 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 $Ig\alpha$ und $Ig\beta$ ²² gemeinsam hat.²³ Aggregation von LMP2A-Molekülen auf der Membran

²⁰ Vgl. McGeoch (2001).

²¹ *Immunoreceptor Tyrosine-based activation motif*

²² Vgl. Reth (1989).

²³ Vgl. Alber *et al.* (1993).

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 Fremdsuggestion 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
 was sollen wir tun
heiter und mit musik
 und denken
heiter
 angesichts eines Endes
mit musik
 und wohin tragen wir
am besten
 unsre Fragen und den Schauer aller Jahre
in die Traumwäscherei ohne sorge sei ohne sorge
 was aber geschieht
am besten
 wenn Todesstille
 eintritt

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.
- FELDHAHN, N., F. KLEIN, J.L. MOOSTER, P. HADWEH, M. SPRANGERS, M. WARTENBERG, M.M. BEKHITE, 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. STARATSCHEK-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. FELDHAHN, L. HARDER, H. WANG, M. WARTENBERG, W.K. HOFMANN, P. WERNET, 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. FELDHAHN, J.L. MOOSTER, M. SPRANGERS, W.K. HOFMANN, P. WERNET, M. WARTENBERG und M. MÜSCHEN. „Tracing the pre-B to immature B cell transition in human leukemia cells reveals a coordinated sequence of primary and secondary IGK gene rearrangement, IGK 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 Igamma/beta 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.
- MCGEACH, 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“, *Baillière's 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.

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.

