

4 Diskussion

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit stand die Frage nach dem Effekt der Matrixkomponente Fibronectin und des daraus abgeleiteten Retronektin auf die Proliferation leukämischer Blasten in Wechselwirkung mit dem Fusionsprotein SCF-IgG1. Um diese Frage in einem experimentellen System unter definierten Bedingungen untersuchen zu können, diente als Modell die Zelllinie CS-1. Sie wurde aus dem Blut einer an AML erkrankten Patientin isoliert und in mehreren Untersuchungen näher charakterisiert [Erben *et al.* 2003]. CS-1-Zellen zeichnen sich durch eine Überexpression des Tyrosinkinase-Rezeptors *c-kit* (CD 117) aus. Während ursprünglich 50% der aus dem Blut der Patientin gewonnenen leukämischen Blasten den SCF-Rezeptor *c-kit* exprimierten, führte eine zweijährige *in-vitro*-Kultur der Zellen zu einer Überexpression von *c-kit*. Es ist unbekannt, ob diese Überexpression ursprünglich durch Amplifikation des *c-kit*-Gens, durch Mutation und anschließende Selektion oder durch unbekannte äußere Faktoren entstanden ist. *C-kit* scheint eine Schlüsselrolle in verschiedenen Signalwegen dieser Zelllinie zu spielen und die SCF-Bindung an diesen Rezeptor löst eine Kaskade von Reaktionen in der Zelle aus. Obwohl die CS-1-Zellen auch unabhängig von externen Wachstumsfaktoren proliferieren und über 1.300 Tage ohne externe Zytokin-Gabe kontinuierlich in Kultur gehalten werden konnten, steigerte die Zugabe von 100 ng/ml SCF die Proliferation der Zellen um den Faktor 2,2. Während ihrer Differenzierung zu dendritischen Zellen verlieren über 50% der CS-1-Zellen ihren *c-kit*^{hi}-Phänotyp. Bisher ist ungeklärt, ob die *c-kit*-Expression bei AML-Zellen einen Teil des normalen Zelldifferenzierungsprogramms widerspiegelt oder ob sie Grundlage für die Entartung der Zellen ist. Aufgrund der geschilderten Eigenschaften eignet sich die Zelllinie CS-1 als Modell zur Erforschung von SCF-*c-kit*-Signalübertragungswegen sowie *c-kit*-abhängigen Mechanismen der Matrixadhäsion und deren Rolle bei der malignen Transformation hämatopoetischer Zellen.

In den ersten Experimenten der vorliegenden Arbeit bestätigte die FACS-Analyse, dass CS-1-Blasten in hohem Maße den SCF-Rezeptor *c-kit* auf ihrer Zelloberfläche exprimieren. Auf niedrigerem Niveau wurde auch der Fc γ RI-Rezeptor (CD

64), der für die Bindung von TypG-Immunglobulinen verantwortlich ist, auf der Oberfläche der CS-1-Zellen identifiziert (vgl. Abb. 11).

Neben dem *c-kit*^{hi}-Phänotyp der CS-1-Zellen wurde auch die funktionelle Integrität des in den Experimenten verwendeten SCF-IgG1-Fusionsproteins über sein Bindungsverhalten an die Oberfläche von *c-kit*⁻ Fc γ RI^{hi} U937- und *c-kit*^{hi} Fc γ RI^{lo} CS-1-Zellen untersucht. Das SCF-IgG1 konnte sowohl über seinen Zytokin-Anteil als auch über seinen IgG1-Anteil an die entsprechenden Rezeptoren der Zellen binden (vgl. Abb. 12). Frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten belegen, dass die Bindung des SCF-IgG1 nahezu ausschließlich an den entsprechenden Rezeptoren *c-kit* bzw. Fc γ RI an der Zelloberfläche erfolgte, da nach Blockierung dieser Rezeptoren durch Antikörper die Fusionsproteine nicht mehr binden konnten [Erben 2000]. Vergleichbare Untersuchungen wurden auch für die *c-kit*⁻ Fc γ RI^{hi} Zelllinie U-937 publiziert, wobei eine Blockierung des IgG1-Rezeptors Fc γ RI durch einen geeigneten Antikörper die Bindung des Fusionsproteins B7-1-IgG1 an die Zellen verhinderte [Notter *et al.* 2001].

Die ersten Versuche der vorliegenden Arbeit, welche als Grundlage für die weiteren Experimente dienten, konnten also belegen, dass die verwendete Zelllinie CS-1 in geringem Maße Fc γ RI und in hohem Maße *c-kit* auf ihrer Oberfläche exprimiert, so wie es bereits vorherige Experimente von Erben *et al.* [2003] gezeigt hatten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass beide Valenzen des verwendeten SCF-IgG1 intakt waren und dass das Fusionsprotein entsprechend der Rezeptorausstattung an Zellen unterschiedlicher Zelllinien gebunden werden konnte.

Es ist möglich, ein Fusionsprotein über seinen IgG1-Teil an plastikfixierte Fangantikörper zu binden [Erben *et al.* 1999]. Die Effizienz dieser Bindung war eine wichtige Voraussetzung, um in den nachfolgenden Proliferationsversuchen die simultane Wirkung von matrixgebundenem SCF-IgG1 und Komponenten der ECM wie Fibronectin und Retronektin auf das Proliferationsverhalten der CS-1-Blasten zu untersuchen. Da Zellen der T-Zelllinie CTLL-16 ausschließlich IL-2-abhängig proliferieren und in Gegenwart von IL-2 eine kurze Verdopplungszeit aufweisen (~14 h), sind sie ein geeignetes Hilfsmittel, um die Bindung eines Fusionsproteins - in diesem Fall IL-2-IgG1 - über Fangantikörper an eine Plastik-

matrix zu überprüfen. Es wurde nachgewiesen, dass mit der unter 2.2.7 beschriebenen Methode der Fc-spezifische Fangantikörper sowohl bei pH 7,4 als auch bei pH 9,5 vergleichbar an die Plastikoberfläche der Zellkulturplatten gebunden werden konnte. An diese matrixgebundenen Antikörper wurde das IL-2-IgG1-Fusionsprotein unabhängig von der Zytokindomäne über seinen IgG1-Teil gebunden. Matrixgebundenes IL-2-IgG1 entfaltet auch nach mehreren Waschschritten noch seine proliferationsstimulierende Wirkung auf die CTLL-16-Zellen (vgl. Abb. 13). Für die folgenden Versuche konnte daher davon ausgegangen werden, dass auch andere Fusionsproteine - wie das in dieser Arbeit verwendete SCF-IgG1 - mit der oben beschriebenen Methode in ausreichendem Maße an matrixgebundene Fangantikörper gebunden werden können.

Erben *et al.* [1999] haben beobachtet, dass CS-1-Zellen durch Inkubation mit matrixgebundenem SCF-IgG1 ihre Morphologie verändern können. Auch in den Experimenten dieser Arbeit wurde diese Beobachtung bestätigt: ca. 20 % der CS-1-Zellen hatten nach achtstündiger Inkubation mit matrixgebundenem SCF-IgG1 eine spindelförmige Gestalt angenommen (vgl. Abb. 14). Es bleibt allerdings ungeklärt, ob die übrigen Zellen, die ihre Gestalt während der Kulturzeit nicht verändert haben, nicht an das SCF-IgG1 binden konnten oder ob aus unbekanntem Gründen die SCF-IgG1-Bindung bei diesen Zellen nicht zu einer sichtbaren Änderung der Morphologie führte. Der Gestaltwandel der Zellen könnte in Zusammenhang mit der beobachteten Wachstumshemmung der CS-1-Zellen durch matrixgebundenes SCF-IgG1 stehen.

Bezogen auf die molare Konzentration entfaltet das Fusionsprotein SCF-IgG1 eine achtfach höhere proliferationssteigernde Wirkung auf Zelllinien *c-kit*-positiver leukämischer Blasten (M-07e, CS-1) und auf nicht-maligne Progenitorzellen als das native rekombinante SCF-Molekül [Erben *et al.* 1999]. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde diese Beobachtung bestätigt. Das SCF-IgG1-Fusionsprotein führte bei vergleichbarer Konzentration zu einer stärkeren Proliferation der CS-1-Zellen als der native SCF (vgl. Abb. 15 + Abb. 16). Dies könnte darin begründet liegen, dass beim Fusionsprotein die funktionellen Valenzen sterisch so zueinander ausgerichtet sind, dass sie besser auf die

Zielzellen wirken können als das native SCF-Molekül. Die räumliche Orientierung scheint also eine wichtige Rolle für die biologischen Effekte des SCF zu spielen.

In gelöster Form führt das SCF-IgG1 zu einer verstärkten und verlängerten Phosphorylierung von *c-kit* und zu einer schnelleren und stärkeren Modulation des Rezeptors auf der Zelloberfläche als das matrixgebundene Molekül. Obwohl die effektive Dosis, die zum halbmaximalen [³H]-Thymidin-Einbau in maligne Zellen führt, bei der löslichen und bei der membrangebundenen Form des SCF-IgG1 vergleichbar ist, liegt das Plateau des maximalen [³H]-Thymidin-Einbaus bei der matrixgebundenen Form des Fusionsproteins 12% niedriger als bei der löslichen Form [Erben *et al.* 1999]. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit bestätigten diese Beobachtung und zeigten diesen Effekt noch deutlicher. So lag beispielsweise bei einer SCF-IgG1-Konzentration von 150 ng/Mikrokultur der [³H]-Thymidin-Einbau beim matrixgebundenen Molekül lediglich bei 55 % im Vergleich zum gelösten Molekül (vgl. Abb. 17). Diese Beobachtung lässt folgende theoretische Überlegungen als mögliche Erklärungen zu. Zum einen ist denkbar, dass nur ein Teil des SCF-IgG1-Fusionsproteins auch wirklich an Fangantikörpern binden konnte. Wenn alle Bindungsstellen der matrixgebundenen IgG(Fc)-spezifischen Antikörper belegt sind und die Bindungskapazität der Antikörper somit erschöpft ist, kann eine beliebig große Menge weiterer Fusionsproteine den [³H]-Thymidin-Einbau nicht weiter erhöhen, da die ungebundenen Moleküle in den folgenden Waschschritten wieder ausgewaschen werden. Darüber hinaus können die in einem Volumen - also im dreidimensionalen Raum - stöchiometrisch verteilten Moleküle an deutlich mehr Stellen mit den Zellen Kontakt aufnehmen und ihre Wirkung entfalten, als dies an eine Fläche wie die Plastikmatrix der Zellkulturplatten gebunden - also in zweidimensionaler Form - möglich ist.

In den Hauptexperimenten der vorliegenden Arbeit sollte mit Hilfe des [³H]-Thymidin-Einbaus die wechselseitige Wirkung von Fibronectin bzw. Retronektin als Komponenten der ECM und des matrixgebundenen bzw. gelösten Zytokin-Fusionsproteins SCF-IgG1 auf das Proliferationsverhalten von AML-Blasten der Zelllinie CS-1 untersucht werden.

Der SCF-Rezeptor *c-kit* wird von den entarteten Blasten einer AML häufig in gesteigertem Maße exprimiert und scheint eine Schlüsselrolle in der Pathogenese

vieler leukämischer Erkrankungen zu spielen [Delwel *et al.* 1988, Löwenberg und Touw 1993, Moore *et al.* 2000]. So steigert SCF in vielen Fällen die Proliferation der leukämischen Blasten [Wang *et al.* 1989, Bühring *et al.* 1991, Ikeda *et al.* 1991, Broudy *et al.* 1992, Reuss-Borst *et al.* 1994, Valverde *et al.* 1996, Wozniak und Kopec-Szlezak 2004]. Darüber hinaus kommen bei leukämischen Zellen, insbesondere bei *core-binding-factor*-AML, gehäuft bestimmte Mutationen des *c-kit*-Gens vor [Beghini *et al.* 2000, Gommerman *et al.* 2000, Care *et al.* 2003, Wang *et al.* 2005]. Das Vorhandensein von *c-kit* auf der Oberfläche von AML-Blasten geht allerdings nicht in jedem Fall mit einer Stimulierbarkeit der Tumorpheriferation durch SCF einher [Lyman und Jacobsen 1998]. Da einige AML-Zelllinien zusätzlich zu *c-kit* auch dessen Liganden SCF exprimieren, könnte auch autokrine Stimulation eine Rolle bei der malignen Transformation der gesunden myeloischen Vorläuferzelle zum leukämischen Blasten spielen [Pietsch *et al.* 1992]. Klinische Studien zeigen allerdings keine unmittelbare Korrelation zwischen der *c-kit*-Expression von AML-Blasten und der individuellen Prognose des Patienten [Escribano *et al.* 1998, Schwartz *et al.* 1999, Tsao *et al.* 2004]. Es gibt bereits vielversprechende Untersuchungen, die sich mit der Hemmung der Kinaseaktivität von *c-kit* als zukünftige Option in der Therapie maligner Tumoren beschäftigen [Heinrich *et al.* 2002, Advani 2005]. Auch zur Diagnose einer minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) nach klinischer Remission einer AML ist der Nachweis von *c-kit* zur Bestimmung der Tumorzelllast ein geeignetes Hilfsmittel [Escribano *et al.* 1998, Scolnik *et al.* 2002, Bahia Kerbauy *et al.* 2003].

Die Interaktion der leukämischen Blasten mit den Komponenten der ECM im Knochenmarkstroma und die damit verbundene Änderung ihres Adhäsionsverhaltens scheinen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer AML und bei der Entstehung von Rezidiven nach primär erfolgreicher Therapie der Leukämie zu spielen. Die Blasten einer AML binden ebenso wie hämatologische Vorläuferzellen über die Integrine $\alpha 4\beta 1$ und $\alpha 5\beta 1$ an das Fibronektin der Knochenmarkmatrix [Bendall *et al.* 1993]. Diese Bindungsfähigkeit hilft den leukämischen Zellen, auch während einer scheinbar kompletten Remission im Stroma des Knochenmarks zu verbleiben. Dort sind die AML-Blasten dem Einfluss von löslichen Wachstumsfaktoren ausgesetzt, welche von den Zellen des Knochenmarkstromas ausge-

schüttet werden. Diese Wachstumsfaktoren - wie beispielsweise SCF - können die Proliferation der Leukämiezellen steigern und damit klinisch ein Rezidiv beschleunigen [Kortlepel *et al.* 1993]. Zusätzlich kann der SCF die Affinität von $\alpha 4\beta 1$ und $\alpha 5\beta 1$ für Fibronectin beeinflussen und somit die Bindung der AML-Blasten im Stroma des Knochenmarks weiter verstärken.

Sowohl der proliferationssteigernde als auch der adhäsionsmodulierende Effekt, den der SCF auf die Blasten einer AML ausübt, wird durch die oben beschriebene Interaktion zwischen dem SCF-Rezeptor *c-kit* und den Fibronectin-Adhäsionsmolekülen $\alpha 4\beta 1$ und $\alpha 5\beta 1$ vermittelt [Bendall *et al.* 1993]. Diese Beobachtung wirft die Frage auf, wie sich Adhäsion und Proliferation der leukämischen Zellen gegenseitig beeinflussen. Um die Wechselwirkungen zwischen den Wachstumsfaktoren SCF bzw. SCF-IgG1 und den Matrixkomponenten Fibronectin bzw. Retronektin besser beurteilen zu können, wurden in den ersten Experimenten der vorliegenden Arbeit CS-1-Zellen zusammen mit Fibronectin bzw. Retronektin, aber ohne Zugabe von SCF bzw. SCF-IgG1, kultiviert. Sowohl Fibronectin als auch Retronektin hemmten signifikant und konzentrationsabhängig die Proliferation der leukämischen Zellen (vgl. Abb. 18). Das Ausmaß des maximalen inhibitorischen Effekts auf CS-1-Zellen war zwischen beiden Matrixkomponenten vergleichbar. Sowohl Fibronectin als auch Retronektin reduzierten die Proliferationsrate der CS-1-Zellen um knapp 50% im Vergleich zu den ohne Matrixfaktoren kultivierten Zellen (vgl. Abb. 19).

Zur Frage, inwiefern der hemmende Effekt der Matrixfaktoren den weiter oben beschriebenen proliferationssteigernden Effekt des Wachstumsfaktors SCF auf leukämische Zellen beeinflusst, wurden divergente Untersuchungsergebnisse publiziert. Sugahara *et al.* [1994] beobachteten bei der Bindung von AML-Blasten an Fibronectin und gleichzeitiger Stimulation der Zellen durch lösliches SCF eine Verringerung der Zellproliferation und eine Steigerung der Apoptoserate im Vergleich zu den alleine durch SCF stimulierten Zellen. Bei Bendall *et al.* [1994/1998] hingegen zeigte sich eine Erhöhung der Zellproliferation bei gleichzeitiger Abnahme der Apoptoserate. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind eher mit den Beobachtungen von Sugahara *et al.* [1994] vergleichbar. Während SCF allein zu einer Steigerung der Proliferation von CS-1-Blasten führte, war die

Rate des [³H]-Thymidin-Einbaus bei simultaner Inkubation der Zellen mit Fibronectin und SCF vermindert (vgl. Abb. 20). Allerdings konnte Fibronectin allein nicht die Proliferation der SCF-stimulierten CS-1-Zellen unter die Basisproliferation dieser Zellen ohne SCF-Zusatz senken. Das Fibronectin hob also die Wirkung des SCF nur partiell auf.

Zusätzlich zum Fibronectin wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig auch die Wirkung des Fibronectin-Fragments Retronektin auf SCF-stimulierte leukämische Blasten untersucht. Retronektin entfaltete einen dem Fibronectin vergleichbaren Effekt auf die SCF-stimulierten CS-1-Zellen und revidierte ebenfalls partiell den proliferationssteigernden Effekt des Wachstumsfaktors. Aber auch Retronektin konnte das Proliferationsniveau der CS-1-Blasten nicht unter die Basisproliferation unstimulierter Zellen senken. Es fand sich zwischen Fibronectin und Retronektin kein signifikanter Unterschied im Ausmaß des maximalen inhibitorischen Effekts auf durch natives SCF stimulierte CS-1-Zellen (vgl. Abb. 21).

Ähnlich dem gelösten SCF führte auch die simultane Inkubation der CS-1-Zellen mit dem gelösten Fusionsprotein SCF-IgG1 und Fibronectin zu einer signifikanten Abnahme der Proliferationsrate (vgl. Abb. 22). Wurde das SCF-IgG1 an die Plastikmatrix der Kulturgefäße gebunden, war der inhibitorische Effekt im Vergleich zu den ohne Matrixkomponenten kultivierten Zellen signifikant stärker ausgeprägt als beim gelösten Fusionsprotein (vgl. Abb. 24A). Die simultane Inkubation von CS-1-Blasten mit matrixgebundenem SCF-IgG1 und Fibronectin reduzierte die Proliferationsrate unter die Basisproliferation. Die Kombination von matrixgebundenem SCF-IgG1 und Fibronectin hob also nicht nur den Effekt des SCF-IgG1 auf, sondern führte zu einer echten Inhibition der Zellproliferation.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob für die proliferationshemmende Wirkung das vollständige Fibronectin-Heterodimer notwendig ist. Analog zu den Versuchen mit Fibronectin zeigte sich auch bei Verwendung von Retronektin, dem rekombinant synthetisierten Fibronectin-Fragment CH-296, in Kombination mit gelöstem SCF-IgG1 eine signifikante Hemmung der Zellproliferation (vgl. Abb. 23). Die Kombination von Retronektin mit matrixgebundenem SCF-IgG1 führte zu einer signifikanten Inhibition der Proliferation der CS-1-Zellen unter das Niveau der Basisproliferation, so wie es auch bei Fibronectin gezeigt worden war (vgl. Abb.

24B). Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass für die proliferationshemmende Wirkung von Fibronektin die Heparin- und die Zell-Bindungsdomäne ausreichend sind (vgl. Abb. 2).

Abschließend wurde das Ausmaß des maximalen proliferationshemmenden Effekts von Fibronektin mit Retronektin verglichen. Durch Retronektin in Kombination mit matrixgebundenem SCF-IgG1 konnte ebenso wie durch Fibronektin das Niveau der Zellproliferation von CS-1-Blasten unter die Basisproliferation gesenkt werden. Erstmals wurde hiermit gezeigt, dass Retronektin und Fibronektin in Kombination mit matrixgebundenem SCF-IgG1 die Proliferation leukämischer Zellen inhibieren können. Retronektin zeigt dabei tendenziell einen stärkeren inhibitorischen Effekt als Fibronektin ($p = 0,05$) (vgl. Abb. 25).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es sich hemmend auf die Proliferation leukämischer Blasten auswirkt, wenn man die Zellen durch extern zugeführte definierte Matrixkomponenten in eine Bindung an eine artifizielle Matrix zwingt. Aufbauend auf diese Beobachtung könnte in Zukunft das *in-vitro-Purging* optimiert werden, indem zu den LTBMK autologer Stammzelltransplantate Komponenten der ECM wie Fibronektin oder Retronektin zugefügt werden. Auf diese Weise könnten modifizierte artifizielle Matrixsysteme für die LTBMK geschaffen werden, in denen Fibronektin oder Retronektin das Stromazelllayer ersetzen.

Neben den dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimenten mit CS-1 empfehlen sich für die Zukunft vergleichende Untersuchungen auch mit anderen *c-kit*-exprimierenden Zelllinien wie beispielsweise M-07e [Avanzi *et al.* 1988, Avanzi *et al.* 1990]. Bei dieser Zelllinie wurde bereits von Sugahara *et al.* [1994] ein hemmender Effekt des Fibronektins auf die Zellproliferation beobachtet, so dass sich Zellen dieser Linie auch für weiterführende Untersuchungen beispielsweise mit Retronektin oder mit dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Fusionsprotein anbieten würden. Darüber hinaus wären für die klinische Bewertung der in dieser Arbeit geschilderten Beobachtungen weiterführende Untersuchungen wünschenswert, um die Wirkung von Fibronektin, Retronektin und anderen Matrixkomponenten in Kombination mit SCF-IgG1 auch auf andere leukämische Zelllinien sowie auf primäre AML-Zellen im Vergleich zu den gesunden hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks beurteilen zu können.

Auch bedarf es weiterer Forschung, um die Wirkung artifizierlicher Matrixsysteme auf Stammzelltransplantate in einer LTBMK, die sich sowohl aus malignen Zellen als auch aus gesunden hämatopoetischen Zellen und Stromazellen zusammensetzen, beurteilen zu können.

Bei nicht-malignen hämatopoetischen Zellen findet eine enge Interaktion zwischen dem SCF-Rezeptor *c-kit* und den Integrinen auf der Zelloberfläche statt. Dieser *crosstalk* setzt durch *outside-in*-Signale verschiedene bisher noch nicht in allen Details verstandene Mechanismen in der Zelle in Gang. Diese Mechanismen führen zu unterschiedlichen Reaktionen in der Zelle, beispielsweise zu einer Änderung des Proliferationsverhaltens. Darüber hinaus können *inside-out*-Signale zu einer Änderung des Musters an Oberflächenantigenen der Zelle führen, so wie es Andreoni *et al.* [1990] bei der Langzeit-*in-vitro*-Kultur gesunder hämatologischer Knochenmarkzellen beobachtet haben. Die Beobachtungen dieser Arbeit geben Hinweise darauf, dass es auch bei der leukämischen Zelllinie CS-1 zu einer solchen Interaktion zwischen dem SCF-Rezeptor *c-kit* und den Fibronectin- bzw. Retronectin-bindenden Integrinen auf der Zelloberfläche kommt, wobei die molekularen Mechanismen dieser Signaltransduktion Gegenstand für weiterführende Untersuchungen sind. Letztlich ist noch ungeklärt, über welche intrazellulären Mechanismen es durch die Bindung von Komponenten der ECM an die Integrine auf der Zelloberfläche zu einer Änderung im Proliferationsverhalten der leukämischen Zelle kommt. Zum einen wäre denkbar, dass es zu einer Differenzierung in reifere myeloische Zellen kommt, worüber eine Untersuchung der Oberflächenmarker mit Hilfe der FACS-Analyse vor und nach Inkubation der leukämischen Zellen mit Komponenten der ECM Auskunft geben könnte. Auch der Arrest der leukämischen Zellen im Zellteilungszyklus, vorzeitige Seneszenz und apoptotischer bzw. nicht-apoptotischer Zelltod wären denkbare Mechanismen der Integrin-vermittelten Proliferationshemmung.