

“Achillesferse“ der Tumorzellen des anaplastischen-großzelligen Lymphoms (ALCL) identifiziert

Anaplastische Großzell-Lymphome (ALCL) sind seltene Tumore der weißen Blutkörperchen. Neue Forschungen des internationalen ERIA Konsortiums unter Leitung von WissenschaftlerInnen in Wien haben nun gezeigt, dass der gleiche Signalweg in verschiedenen Arten von ALCL essenziell für das Wachstum der Tumorzellen ist: TYK2 (ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems) verhindert den apoptotischen Zelltod durch Erhöhung der Ausschüttung des BCL2-Familienmitglieds Mcl1, einer speziellen Proteinart. Daher stellt TYK2 aufgrund seiner einzigartigen enzymatischen Zusammensetzung ein interessantes therapeutisches Ziel dar, und TYK2-spezifische Inhibitoren sind daher vielversprechend als neuartige Therapeutika bei ALCL.

Ein besonders fruchtbares Feld der personalisierten Medizin ist die Krebstherapie, wo verbesserte diagnostische Methoden Tumorerkrankungen in immer kleineren Subkategorien zerlegen und damit individuelle therapeutische Strategien möglich machen. Daher ist die molekulare Analyse von menschlichen Tumormustern hinsichtlich neuer therapeutischer Angriffspunkte und deren Validierung in Tumormodellen zu einem Schwerpunkt der Krebsforschung geworden, um das klinische Management von KrebspatientInnen zu verbessern. Dies stellt den Kliniker jedoch vor einige Herausforderungen, darunter die immer umfangreichere Diagnostik, aber auch die Schwierigkeit diese Informationen für kleinere Patientengruppen ausreichend zu validieren zu können. Dies ist umso dringender bei seltenen Tumoren wie der ALCL mit einer sehr geringen Anzahl von PatientInnen.

Nicole Prutsch und Olaf Merkel von der Medizinischen Universität Wien und ihre internationalen KollegInnen konnten jetzt im Journal „Leukemia“ berichten, dass sie anstelle einer weiteren Unterteilung der ALCL-Untergruppen einen gemeinsamen Akteur der ALCL-PatientInnen identifizieren konnten. TYK2 wird nicht nur bei allen PatientInnen exprimiert, sondern vermittelt die gleiche anti-apoptotische Reaktion, die die Lymphomzellen am Leben erhält und so das Wachstum des Tumors unterstützt.

„Daher könnten wir die TYK2-Signale als die Achillesferse der ALCL betrachten, da bei beiden untersuchten ALCL Arten die Tumorzellen auf dessen Aktivität angewiesen sind, um das essentielle Signal zum Schutz vor Zelltod zu erhalten“, erklärt Olaf Merkel, der sich gemeinsam mit Lukas Kenner die Letztautorschaft dieser Publikation teilt. Die Verringerung des Tyk2-Signals in der Zellkultur führte zu einem schnellen Zelltod und bei ALCL Modell Mäusen, bei denen TYK2 genetisch ausgeschaltet war, beobachteten die ForscherInnen, dass die Labortiere länger überlebten.

Lukas Kenner von der MedUni Wien und vom Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung und Mitbegründer der European Research Initiative on Alk-mediated diseases (ERIA) unterstreicht die mögliche therapeutische Bedeutung von TYK2-Inhibitoren in der ALCL. „Wir freuen uns auf die Verfügbarkeit von Tyk2-Inhibitoren, die derzeit zur Behandlung immunologischer Erkrankungen entwickelt werden, da wir bei den selteneren Lymphomen dringend bessere Therapien benötigen“, betont er.

Dependency on the TYK2/STAT1/MCL1 axis in anaplastic large cell lymphoma

Nicole Prutsch, Elisabeth Gurnhofer, Tobias Suske, Huan Chang Liang, Michaela Schlederer, Simone Roos, Lawren C. Wu, Ingrid Simonitsch-Klupp, Andrea Alvarez-Hernandez, Christoph Kornauth, Dario A. Leone, Jasmin Svinka, Robert Eferl, Tanja Limberger, Astrid Aufinger, Nitesh Shirsath, Peter Wolf, Thomas Hielscher, Fritz Aberger, Johannes Schmoellerl, Dagmar Stoiber, Birgit Strobl, Ulrich Jäger, Philipp B. Staber, Florian Grebien, Richard Moriggl, Mathias Müller, Giorgio G. Inghirami, Takaomi Sanda, A. Thomas Look, Suzanne D. Turner, Lukas Kenner, Olaf Merkel .
Leukemia. 2018 Aug 21. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0239-1>.