

Durchbruch bei ALL-Leukämie: Cyclin C als Schlüsselfaktor identifiziert

Trotz großer therapeutischer Fortschritte bei der Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) stellen Resistenzen und Langzeittoxizitäten nach wie vor eine große Herausforderung dar. Cycline und die mit ihnen verbundenen Cyclin-abhängigen Kinasen sind ein Schwerpunkt der Krebsforschung bei der Suche nach gezielten Therapien. Nun gelang einem internationalen Forschungsteam unter Leitung der Veterinärmedizinischen Universität Wien ein bedeutender Durchbruch. Die Forscher:innen identifizierten Cyclin C als Schlüsselfaktor für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von B-Zell-Vorläufer-ALL - und als potenzielles Ziel für neue Therapien.

Die klinische Relevanz der Cycline und der mit ihnen assoziierten Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) steht seit einigen Jahren im Mittelpunkt der Forschung. Cyclin-CDK-Komplexe treiben nicht nur den Zellzyklus an, sondern sind auch wichtige Akteure bei verschiedenen anderen zellulären Prozessen wie der Transkriptions- und epigenetischen Regulierung, dem Stoffwechsel oder der Selbsterneuerung von Stammzellen. Entsprechend ihrer Bedeutung in diversen Zellprozessen wird eine Fehlregulation von Cyclin-CDK-Komplexen bei vielen verschiedenen Krebsarten vermutet.

Erstmaliger Nachweis der zentralen onkogenen Rolle in leukämischen Zellen

Die spezifische Rolle von Cyclin C bei bösartigen B-Zell-Tumoren war bisher noch nicht untersucht worden. „Das Verständnis der Mechanismen, die das Fortschreiten von B-ALL steuern, ist aber eine grundlegende Voraussetzung für die Entwicklung innovativer pharmakologischer Hemmstoffe und die Verfeinerung von Behandlungsstrategien“, erklärt Studien-Erstautorin Jana Trifinopoulos vom Zentrum für Biologische Wissenschaften der Vetmeduni.

In ihrer nun veröffentlichten Studie untersuchten deshalb die Wissenschaftler:innen die Rolle von Cyclin C bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von B-ALL. Dabei konnte seine zentrale onkogene Rolle in leukämischen Zellen sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden.

Potenzielles Ziel für hochwirksame Kombinationstherapien

Der Verlust von Cyclin C macht B-ALL-Zellen demnach anfälliger für Stress. „Das deutet darauf hin, dass es ein interessantes Ziel für Kombinationstherapien ist, da es eine Sensibilisierung der Krebszellen für z. B. Chemo- oder Strahlentherapie ermöglichen könnte“, unterstreicht Studien-Letztautorin Dagmar Gotthardt (Zentrum für Biologische Wissenschaften/Vetmeduni) die potenziell hohe Relevanz der neuen Erkenntnisse.

Analysen pädiatrischer BCP-ALL-Patient:innen stützen diesen Gedanken: Die Expression von Cyclin C ist mit einem geringeren Überleben assoziiert, und hohe CCNC-Werte korrelieren besonders stark mit einem frühen Rückfall bei systemisch behandelten Patient:innen. „Dies deutet darauf hin, dass Cyclin C die anhaltende Wirksamkeit der systemischen Therapie bei Patientinnen und Patienten, die eine Remission erreicht haben, beeinträchtigen könnte und dass ein zusätzlicher Angriff auf Cyclin C synergistische Effekte haben könnte“, so Gotthardt weiter.

Laut den Forscher:innen wurden bereits erfolgreiche cyclinabbauende Verbindungen entwickelt und

getestet. Die Entwicklung von Cyclin-C-abbauenden Substanzen, die speziell auf Cyclin C abzielen, und die weitere Untersuchung seiner Rolle in verschiedenen Tumorentitäten sind daher von großem Interesse.

Originalpublikation:

Cyclin C promotes development and progression of B-cell acute lymphoblastic leukemia by counteracting p53-mediated stress responses. Jana Trifinopoulos, Julia List, Thorsten Klampfl, Klara Klein, Michaela Prchal-Murphy, Agnieszka Witalisz-Siepracka, Florian Bellutti, Luca L. Fava, Gerwin Heller, Sarah Stummer, Patricia Testori, Monique L. den Boer, Judith M. Boer, Sonja Marinovic, Gregor Hoermann, Wencke Walter, Andreas Villunger, Piotr Sicinski, Veronika Sexl und Dagmar Gotthardt. Haematologica. <https://haematologica.org/article/view/haematol.2024.285701>

Weitere Informationen:

<https://www.vetmeduni.ac.at/universitaet/infoservice/presseinformationen/presseinformationen-2024/durchbruch-bei-all-leukaemie-cyclin-c-als-schluesselfaktor-identifiziert#c171920>