

## Leipziger Hämatolog:innen erforschen seltene Formen von Blutkrebs

**Auch wenn es in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlung seltener Formen von Blutkrebs gab und in Deutschland neue Medikamente zugelassen wurden, bleibt die Prognose für viele Betroffene weiterhin ungünstig. Forschungsteams der Universitätsmedizin Leipzig arbeiten in mehreren vorklinischen und translationalen Projekten an einem besseren Verständnis dieser Erkrankungen. Die Wissenschaftler:innen untersuchen, wie Knochenmarkkrebs entsteht. Darüber hinaus finden sie einen neuen molekularen Funktionsmechanismus und belegen das hohe Rückfallrisiko von Patient:innen mit geringen Mengen an Leukämiezellen. Die Ergebnisse sind in Fachjournalen veröffentlicht.**

Warum entwickeln bis zu 80 Prozent der Patient:innen mit Knochenmarkkrebs, dem Multiplen Myelom, Knochenschäden in manchen Regionen des Körpers, während andere von diesen Schäden, den sogenannten Osteolysen, verschont bleiben? Dieser Umstand wurde bislang nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht. Im Zuge eines Forschungsaufenthaltes in Buffalo, New York/USA, konnte der Leipziger Oberarzt PD Dr. Maximilian Merz zeigen, dass sich die bösartigen Plasmazellen, die eine Knochenschädigung auslösen, signifikant vom Rest des Körpers unterscheiden. Mittels Computertomografie-gestützter Punktionen wurden Myelomzellen gezielt aus Osteolysen gewonnen und unter anderem mit-tels Einzelzellsequenzierung untersucht. Die so gewonnenen Proben wurden dann mit den bösartigen Plasmazellen aus dem Beckenkamm verglichen. Hier wird in der Routinediagnostik normalerweise die Knochenmarkpunktion durchgeführt, um die bösartigen Zellen weiter zu untersuchen. Dr. Merz und sein Team konnten nachweisen, dass Plasmazellen aus Osteolysen Gene hervorrufen, die unter anderem die knochenabbauenden Osteoklasten stimulieren und eine Gefäßneubildung induzieren. „Unsere Ergebnisse unterstreichen, dass das Myelom multiple Gesichter haben kann und mehrere verschiedene Klone an unterschiedlichen Orten bei Patient:innen zeitgleich auftreten können. Dies wird in Zukunft diagnostische, prognostische und therapeutische Konsequenzen haben“, fasst Dr. Merz die Forschungserkenntnisse zusammen.

### **Neuer Funktionsmechanismus bei Leukämie der T-Lymphozyten erforscht**

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Marco Herling entdeckte einen neuen, molekularen Funktionsmechanismus einer seltenen und bislang wenig erforschten Blutkrebsform der T-Lymphozyten. Diese Erkrankung spricht auf die üblichen Blutkrebstherapien kaum an und hat mit einem durchschnittlichen Patienten-überleben von circa zwei Jahren eine schlechte Prognose. Die Arbeitsgruppe um Herling fand bei ihren Untersuchungen heraus, dass das Molekül AGO2 bei der seltenen Blutkrebsform eine entscheidende Rolle spielt. AGO2 galt bisher als zentrales, krebsanregendes Molekül, welches wesentlich an der Feinregulation der normalen und tumoralen Genexpression beteiligt ist. „Wir konnten in unseren Forschungen einen neuen, unkonventionellen Funktionsmechanismus von AGO2 in den Leukämiezellen entschlüsseln“, resümiert Dr. Herling und führt weiter aus: „AGO2 interagiert direkt mit wesentlichen Proteinen der Signalübertragung von einem ganz zentralen Wachstumsfaktor der T-Zelle, dem T-Zell Antigenrezeptor. Die Anwesenheit von AGO2 verstärkt die Antwort auf eingehende Zellsignale.“ Diese bis-her unbekannte molekulare Interaktion wurde in verschiedenen Methoden der Proteinanalytik validiert und in ihrer

hochmolekularen Struktur berechnet. Sie stellt einen neuen medizinischen Ansatz für therapeutische Interventionen dar.

### **Patient:innen mit sehr geringen Mengen von Leukämiezellen haben hohes Rückfallrisiko**

Für Patient:innen mit akuter myeloischer Leukämie stellt eine Knochenmarktransplantation in bestimmten Situationen eine wirksame Therapieoption dar. Die Erkrankten mit einem hohen Rückfallrisiko nach einer Transplantation möglichst schon während der Behandlung zu erkennen, ist den Mediziner:innen wichtig. Denn mit dem Wissen können sie die Therapieoptionen frühzeitig anpassen.

Die Forschungsgruppe um PD Dr. Madlen Jentzsch und PD Dr. Sebastian Schwind beschäftigt sich mit Möglichkeiten, während und nach der Behandlung einer Leukämie auch kleinste Mengen überlebender Tumorzellen in Blut und Knochenmark nachzuweisen. In ihrer Studie konnten die Forscher:innen zeigen, dass der Nachweis der messbaren Resterkrankung in scheinbar Leukämie-freien Patienten, die kurz vor der Durchführung einer Knochenmarktransplantation stehen, ein wichtiger Prognosefaktor ist. Die Relevanz der Resterkrankung zeigt sich auch unabhängig davon, ob die Transplantation als erste Therapie, oder erst nachdem der Patient einen Rückfall erlitten hat, durchgeführt wurde. „Unsere Ergebnisse tragen zum besseren Verständnis akuter Leukämien bei und können so die Behandlungsplanung optimieren“, erläutert PD Dr. Jentzsch und fügt hinzu: „Sie stellen eine wichtige Grundlage für die Entwicklung geeigneter Therapien dar, welche in der Lage sind, auch kleinste Mengen überlebender Tumorzellen vollständig zu beseitigen.“

Alle drei Arbeitsgruppen forschen in der Medizinischen Klinik I für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie unter der Leitung von Prof. Dr. Uwe Platzbecker am Universitätsklinikum Leipzig. Die Universitätsmedizin Leipzig profiliert sich zum Standort eines onkologischen Spitzenzentrums. Erst kürzlich zeichnete die Deutsche Krebshilfe das Mitteldeutsche Krebszentrum Leipzig/Jena mit einer Exzellenzförderung aus.

### **Originalpublikation:**

Nature Communications „Deciphering spatial genomic heterogeneity at a single cell resolution in multiple myeloma“ <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28266-z>

Cancer Research “Noncanonical Function of AGO2 Augments T-cell Receptor Signaling in T-cell Prolymphocytic Leukemia” <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-1908>

Blood Advances “Impact of the MRD status in AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in first vs second remission” <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007168>