

MDS-Therapie: Dresdner Team zeigt Potenzial von Tasquinimod für verbesserte Blutbildung & Behandlung von Knochenschäden

Forscherinnen der Hochschulmedizin Dresden haben möglicherweise einen neuen Therapieansatz zur Behandlung myelodysplastischer Neoplasien (MDS) gefunden. In einer aktuellen Studie konnte das Team um Prof. Manja Wobus und Dr. Katja Sockel nachweisen, dass der entzündungshemmende Wirkstoff Tasquinimod in präklinischen Modellen sowohl die bei MDS gestörte Blutbildung verbessert als auch Knochenschäden reduziert. Damit adressieren sie zwei eng miteinander verbundene klinische Probleme bei einer MDS-Erkrankung. Die Studie zur präklinischen Wirksamkeit von Tasquinimod bei myelodysplastischen Neoplasien ist kürzlich in der Zeitschrift „HemaSphere“, einem Fachjournal für Hämatologie erschienen.

MDS oder myelodysplastische Neoplasien sind eine Vorstufe von Leukämie und gehören zu den Erkrankungen des Knochenmarks, bei denen die Bildung gesunder Blutzellen gestört ist. Dies führt häufig zu einer Anämie. Gleichzeitig haben viele Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Osteoporose, was auf Veränderungen im Knochenmark und entzündliche Prozesse zurückgeführt wird.

In ihrer Studie untersuchten die Forscherinnen am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT/UCC) Dresden die Wirkung von Tasquinimod, einem Wirkstoff, der gezielt entzündliche Signalwege hemmt. „Wir konnten in vitro nachweisen, dass die Zugabe von Tasquinimod die Funktion wichtiger Unterstützungszellen – den mesenchymalen Stromazellen – im Knochenmark verbessert und die Bildung roter Blutzellen steigert“, erläutert Prof. Manja Wobus, Erstautorin der Studie und Gruppenleiterin im Labor für Experimentelle Hämatologie Manja Wobus von der Medizinischen Klinik 1 (MKI) am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. „Zusätzlich zeigte sich in einem MDS-Mausmodell eine Verbesserung der Knochenstruktur, sodass der Wirkstoff potenziell zwei zentrale Krankheitsaspekte gleichzeitig adressieren könnte.“ An dem erfolgreichen Projekt waren mehreren Arbeitsgruppen des Universitätsklinikum Dresden und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden beteiligt.

Mit diesem, in der präklinischen Studie erbrachten Proof of Concept kann die Forschung der Wissenschaftlerinnen in die nächste Phase gehen. Ziel ist es, entzündliche Signalwege im Knochenmark gezielt therapeutisch zu nutzen und den Wirkstoff in die klinische Entwicklung zu überführen. „Das wäre aus meiner Sicht der nächste und folgerichtige Schritt hin zu einer integrativen Behandlungsstrategie, die sowohl Blutbildung als auch Knochengesundheit berücksichtigt und damit langfristig die Versorgung vor allem von Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS verbessern kann“, sagt Dr. Katja Sockel, Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie an der MKI sowie über das BMFTR geförderte Clinician Scientist in der translationalen Onkologie.

Die Ergebnisse unterstreichen einmal mehr die Bedeutung translationaler Forschung für Fortschritte in der Behandlung schwerer Erkrankungen. „Nur ein gezieltes Verständnis entzündlicher Prozesse im Knochenmark ermöglicht es, neue therapeutische Strategien zu

entwickeln und in die klinische Praxis zu überführen“, erklären die Forscherinnen.

„Die gemeinsame Forschung durch eine Biologin und eine Ärztin in einem ‚Tandem‘ ist ein Modell, das sich in Dresden in der Bearbeitung komplexer Krebsforschungsprojekte sehr bewährt hat“, bestätigt Martin Bornhäuser, Direktor der MKI und einer der geschäftsführenden Direktoren des NCT/UCC Dresden. „Das NCT/UCC bietet ideale Voraussetzungen, um mit modernsten Methoden neue Ansätze in der Behandlung von Krebserkrankungen aus dem Labor kommend bis zur Anwendung am Patienten zu entwickeln.“

Die Studie:

Tasquinimod (TASQ) hemmt den Entzündungsfaktor S100A9 und konnte in präklinischen MDS-Modellen die gestörte Blutbildung verbessern sowie Knochenverlust mindern. Die Autor:innen zeigen, dass im Knochenmark von MDS Patient:innen vor allem Neutrophile und Makrophagen S100A9 bereitstellen und dass TASQ die dadurch ausgelösten entzündlichen Signalwege in mesenchymalen Stromazellen unterdrückt. Entwickelt und zur Verfügung gestellt wurde Tasquinimod von Active Biotech (Lund, Schweden).

Zentrale Ergebnisse

- TASQ blockierte in vitro die S100A9-vermittelte Aktivierung von TLR4-Signalwegen und senkte Entzündungsmarker wie IL-1 β , IL-18, Caspase-1 und PD-L1.
- Dadurch verbesserte sich die unterstützende Funktion der mesenchymalen Stromazellen für die Blutbildung; es entstanden mehr Kolonieformationen blutbildender Vorläuferzellen
- In MDS-Mäusen erhöhte die Behandlung mit TASQ Hämoglobin und Zahl der roten Blutkörperchen, hatte aber keinen negativen Effekt in gesunden Wildtyp-Mäusen.
- Außerdem verbesserte TASQ die Knochenstruktur, unter anderem durch mehr Trabekel und größeres Knochenvolumen, vermutlich weil die Osteoklastenaktivität sank.

Originalpublikation:

Manja Wobus et. al, “Preclinical efficacy of tasquinimod in myelodysplastic neoplasms: Restoring erythropoiesis and mitigating bone loss”: <http://dx.doi.org/10.1002/hem3.70352>.

Weitere Informationen:

<https://www.nct-dresden.de> Das NCT/UCC Dresden ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden und des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR). Patientinnen und Patienten sind dabei Forschungspartner auf Augenhöhe.