

Molekulare Grundlagen einer hoch-aggressiven Leukämieform entschlüsselt

Als häufigste Leukämie der reifen T-Zellen ist die T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) mit circa zwei Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner in Deutschland sehr selten. Sie ist eine wenig verstandene Form von Blutkrebs. Zudem spricht sie auf die üblichen Therapien kaum an und führt in der Regel innerhalb von zwei bis drei Jahren zum Tod.

Wissenschaftlern der Uniklinik Köln um Arbeitsgruppenleiter Dr. Marco Herling, Klinik I für Innere Medizin, gelang es nun ein sehr umfassendes genetisches Portrait dieser Erkrankung zu zeichnen. Die Erkenntnisse wurden nun veröffentlicht.

Darüber hinaus konnten die Wissenschaftler anhand von Zelllinien- und Tiermodellen die ursächlichen molekularen Veränderungen in der Entstehung der T-PLL in initiierte und sequentiell folgende Ereignisse unterscheiden. Dies erlaubte ihnen erstmalig die Etablierung eines detaillierten Modells zur Krankheitsentwicklung der T-PLL. Das international kollaborierende Autorenteam konnte die Ursachen der Instabilität des Genoms der T-PLL und ihrer Vorläuferzelle aufklären.

Als zudem zentralen Punkt ihrer im renommierten Wissenschaftsjournal Nature Communications veröffentlichten Daten führt Dr. Herling die therapeutische Relevanz der neuen Ergebnisse an. Federführend aus dem Kölner Kollektiv des Labors um Dr. Herling waren die junge Biologin Dr. Alexandra Schrader und der Biomathematiker Dr. Giuliano Crispatzu.

Bei den Erkenntnissen der Gruppe war zunächst verblüffend wie ähnlich die Basenmuster des akkumulierten DNA Schadens im T-PLL Tumorgenom den bekannten Mutationssignaturen von Alterungsprozessen und Tumoren durch Tabaknoxen sind. Offenbar ist das zentrale Enzym der DNA Schadensreparatur, ATM, welches in bis zu 90 Prozent der T-PLL Fälle genetisch verändert ist, ineffizient in der Beseitigung solcher, zumeist oxidativer Angriffe geworden. Normalerweise würde eine Zelle mit zu viel eines derartigen genotoxischen Stresses oder mit einer erworbenen Defizienz eines so wichtigen zellprotektiven Reparaturgens wie dem ATM ein Suizidprogramm starten. Doch hier liegt der zentrale Defekt der T-PLL Zelle, welcher ihr einen Überlebensvorteil und die notorische Therapieresistenz verleiht. Sie toleriert selbst durch Bestrahlung oder klassische Chemotherapeutika induzierten Zellstress sehr gut. Die Wissenschaftler beschrieben als zugrundeliegenden Mechanismus eine die ATM Minderfunktion potenzierende parallele Überaktivierung des TCL1 Onkogens in nahezu allen T-PLL.

“In dieser einzigartigen synergistischen Liason beider Moleküle ATM und TCL1 besteht die tumortreibende Feder der T-PLL”, so erläutert M. Herling. Den Autoren gelang es aber auch aus diesem molekularen Rückgrat eine therapeutisch angehbare Abhängigkeit zu definieren. T-PLL Zellen aus Patienten und in Mäusen reagierten ausgesprochen empfindlich auf Kombinationen von neuartigen Therapeutika, welche die stillgelegten Zelltodprogramme der Tumorzelle reaktivieren. Diese chemotherapie-freien neuen Konzepte sollen die Grundlage zukünftiger klinischer Studien zur T-PLL im Rahmen der Deutschen CLL Studiengruppe sein.

Die Aktivitäten der Gruppe um Dr. Herling zu T-Zell Leukämien und T-Zell Lymphomen, vor allem in Form von Grundlagenwissenschaft zur Tumorentstehung, klinischen Behandlungstudien zur T-PLL,

einer T-Zell Leukämie-Zweitmeinungsambulanz, sowie einem nationalen T-PLL Register weisen Köln als international weit sichtbares Zentrum zu diesen Tumoren aus.

Originalpublikation:

Schrader A*, Crispatzu G*, Oberbeck S, Mayer P, Pützer S, von Jan J, Vasyutina E, Warner K, Weit N, Pflug N, Braun T, Andersson EI, Yadav B, Riabinska A, Maurer B, Ventura Ferreira MS, Beier F, Altmüller J, Lanasa M, Herling CD, Haferlach T, Stilgenbauer S, Hopfinger G, Peifer M, Brümmendorf TH, Nürnberg P, Elenitoba-Johnson KSJ, Zha S, Hallek M, Moriggl R, Reinhardt HC, Stern MH, Mustjoki S, Newrzela S, Frommolt P, Herling M. Actionable perturbations of damage responses by TCL1/ATM and epigenetic lesions form the basis of T-PLL. Nat Commun 2018 Feb 15;9(1):697. doi: 10.1038/s41467-017-02688-6; *equal contribution

Weitere Informationen:

<https://innere1.uk-koeln.de/forschung/arbeitsgruppen-labore/labor-fuer-lymphozytaeres-signaling-und-onkoproteom/laboratory-of-lymphocyte-signaling-and-oncoproteome-e/>