

Neu entwickeltes Mausmodell verbessert die Erforschung von aggressiver Leukämie-Variante

Nach jahrelanger intensiver Forschungsarbeit präsentierte nun ein von der Veterinärmedizinischen Universität geleitetes Team von Wissenschaftler:innen ein neues Mausmodell zur besseren Analyse von NK-Zell-Leukämien. Diese stellen seltene aber teilweise äußerst aggressive Formen von Leukämie dar, die durch das unkontrollierte Wachstum von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) verursacht werden und im Durchschnitt innerhalb eines Jahres zum Tod führen. Die Forscher:innen erwarten sich vom Einsatz des innovativen Mausmodells deutliche Fortschritte in der Erforschung und Behandlung dieser gefährlichen Blutkrebs-Variante. Veröffentlicht wurde die Studie kürzlich in „Blood“.

Bösartige Erkrankungen der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sind seltene Krebsarten, die durch abnormales Wachstum und Vermehrung von NK-Zellen entstehen. Sie können aggressiv und schwierig zu behandeln sein. Patient:innen mit T- und NK-Zell-Krebs weisen häufig sogenannte somatische aktivierende STAT5B-Mutationen auf. Die häufigste dieser Mutationen ist STAT5BN642H, von der bekannt ist, dass sie bei Mäusen T-Zell-Leukämie auslöst, während ihre Rolle bei bösartigen NK-Zell-Erkrankungen bislang unklar war. Wie die Forscher:innen rund um Klara Klein, Sebastian Kollmann und Studienleiterin Dagmar Gotthardt (alle vom Department für Biologische Wissenschaften und Pathobiologie der Vetmeduni) nun zeigen konnten, trägt die STAT5BN642H-Mutation in Mäusen zur Entwicklung von NK-Zell-Leukämie bei.

Mausmodell zeichnet Entwicklung zur aggressiven Krebserkrankung nach

Die Wissenschaftler:innen entwickelten ein Mausmodell, das eine gewebespezifische Expression von STAT5BN642H ermöglicht: „Wir haben das mutierte STAT5B selektiv in hämatopoetischen Zellen oder in NK-Zellen exprimiert. In hämatopoetischen Zellen führt die Mutante zur Entwicklung einer aggressiven T-/NKT-Zell-Leukämie, wohingegen eine spezifische STAT5BN642H Expression in NK Zellen zu einer Erhöhung der NK-Zellzahl führt (entsprechend einer chronischen NK-Zell-Erkrankung (CLPD-NK/NK-LGLL), die sich mit zunehmendem Alter zu einer aggressiven NK-Zell-Leukämie entwickelte“, erklären Klara Klein und Sebastian Kollmann. Genomische Analysen der aggressiven STAT5BN642H NK-Zell-Leukämie zeigte viele Gemeinsamkeiten mit Proben von NK-Zell-Leukämie-Patient:innen mit aktivierenden STAT5B Mutationen, was die Validität des NK-Zell-Leukämie-Mausmodells unterstreicht.

Erstes gewebsspezifisches STAT5BN642H-gesteuertes präklinisches Mausmodell um NK-Zell-Leukämien zu studieren

Es gelang dem Wissenschaftsteam, das erste gewebsspezifische STAT5BN642H-gesteuerte präklinische Mausmodell zu entwickeln, welches eine Progression von NK-LGLL zu einer aggressiven NK-Zell-Leukämie zeigt. Diese Forschung eröffnet nun neue Perspektiven. „Dieses neuartige in vivo-Instrument wird es uns erlauben, den Übergang von einer indolenten zu einer aggressiven Erkrankung zu erforschen, und wird so die Möglichkeit bieten, Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten für NK-Zell-Leukämien zu untersuchen“, sagt Assistenzprofessorin Dagmar Gotthardt.

Originalpublikation:

Der Artikel „A lineage-specific STAT5BN642H mouse model to study NK-cell leukemia“ von Klara Klein, Sebastian Kollmann, Angela Hiesinger, Julia List, Jonatan Kendler, Thorsten Klampfl, Mehak Rhandawa, Jana Trifinopoulos, Barbara Maurer, Reinhard Grausenburger, Christof A. Betram, Richard Moriggl, Thomas Rüllicke, Charles G. Mullighan, Agnieszka Witalisz-Siepracka, Wencke Walter, Gregor Hoermann, Veronika Sexl und Dagmar Gotthardt wurde in „Blood“ veröffentlicht.
<https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2023022655/515330/A-lineage-specific-STAT5BN642H-mouse-model-to>

Weitere Informationen:

<https://www.vetmeduni.ac.at/universitaet/infoservice/presseinformationen/presseinformationen-2024/neu-entwickeltes-mausmodell-verbessert-die-erforschung-von-aggressiver-leukaemie-variante#c164629>