

Neue Erkenntnisse zu akuten Leukämien: Bestimmte Mutationen liefern Ansatzpunkte für gezieltere Therapien

Forschende des NCT Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben erstmals systematisch ermittelt, wie bestimmte Mutationen akute myeloische Leukämien fördern. Die Ergebnisse zeigen, warum sich IDH1- und IDH2-mutierte Leukämien trotz ähnlicher molekularer Mechanismen unterschiedlich entwickeln - und eröffnen neue Ansätze für Diagnostik und zielgerichtete Therapien.

Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD), der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und der Thoraxklinik Heidelberg.

Mutationen in Genen der Enzyme IDH1 und IDH2 gelten seit Jahren als wichtige molekulare Veränderungen bei akuten Leukämien. Bislang wurde angenommen, dass Veränderungen in beiden Genen weitgehend ähnliche Krankheitsmechanismen auslösen. Forschende des Nationalen Centruns für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben jetzt erstmals systematisch entschlüsselt, wie IDH1-Mutationen zur Entstehung von Erkrankungen der blutbildenden Zellen und akuten Leukämien beitragen. Damit liefern sie wichtige neue Erkenntnisse, um die Biologie IDH1-mutierter Leukämien zu verstehen und künftig deren Diagnostik sowie Therapie zu verbessern.

Die Forschenden konnten zeigen, dass sich Leukämien mit IDH1- und IDH2-Mutationen trotz vieler Gemeinsamkeiten deutlich unterscheiden. Entscheidend ist dabei, dass die beiden Gene in unterschiedlichen Zelltypen der Blutbildung aktiv sind und Mutationen ihre krankheitsfördernden Effekte deshalb in verschiedenen Blutvorläuferzellen entfalten. So ergab die Studie, dass IDH1-Mutationen sowohl im Tiermodell als auch in betroffenen Patienten gezielt die normale Reifung infektionsabwehrender weißer Blutkörperchen, sogenannter neutrophiler Granulozyten, blockieren. Infolgedessen entsteht bei Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutierter Leukämie ein charakteristischer Verlust dieser Zellen, welcher bei IDH2-mutierter Leukämie nicht beobachtet wird. Gleichzeitig konnten die Forschenden nachweisen, dass es zur Aufhebung der Reifungsblockade nicht ausreichte, nur das mutierte IDH1-Enzym pharmakologisch zu hemmen. Erst die Kombination mit einem Medikament zur Hemmung der DNA-Methylierung stellte die normale Reifung wieder her.

Daniel Lipka, Leiter der Sektion Translationale Krebsepigenomik in der Abteilung Translationale Medizinische Onkologie am DKFZ und am NCT Heidelberg, ist Seniorautor der Studie. Er sagt: „Unsere Ergebnisse zeigen erstmals, warum IDH1- und IDH2-mutierte Leukämien unterschiedliche Erkrankungen sind und weshalb klinisch eingesetzte zielgerichtete Kombinationstherapien bei IDH1-mutierten Leukämien wirksam sein können.“

Die Erkenntnisse könnten insbesondere auch für Länder mit eingeschränktem Zugang zu moderner molekularer Diagnostik relevant sein. Da IDH1-mutierte Leukämien häufig mit deutlich erniedrigten Neutrophilenzahlen einhergehen, könnten Patientinnen und Patienten mit diesem Merkmal über eine einfache Blutuntersuchung identifiziert und gezielt auf entsprechende Mutationen untersucht werden. Dies würde eine ressourcenschonendere Diagnostik ermöglichen und betroffenen

Patientinnen und Patienten den Zugang zu molekular zielgerichteten Therapien erleichtern.

Langfristig wollen die Forschenden nun weitere molekulare Prozesse untersuchen, die unabhängig von der eigentlichen Enzymaktivität der IDH1-Mutation zur Krankheitsentstehung beitragen. Daraus könnten neue Therapieansätze für frühe Vorstufen akuter Leukämien entstehen, die eine Krankheitsprogression verhindern helfen.

Publikation:

Mariam Hakobyan, Jens Langstein, María José Ramos Medina, Emely Kleinert, Maximilian Schönung, Mark Hartmann, Hannah Rohdjess, Jessica Wojtarowicz, Sina Staebble, Melissa Türe, Yasmine Pobiedonoscew, Rainer Claus, Lars Bullinger, Christopher C. Oakes, Katharina Zoldan, Michael Cross, Uwe Platzbecker, Niclas Kneisel, Simon Raffel, Ulrich Germing, Gregor Hoermann, Simon Haas, Karsten Rippe, Stefan Fröhling, Stefan Pusch, Christoph Plass, Michael D. Milsom, Daniel B. Lipka: Mutant IDH1 blocks neutropoiesis by repressing myeloid progenitor programs; Blood; <https://doi.org/10.1182/blood.2025031268>

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD), der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und der Thoraxklinik Heidelberg. Ziel des NCT Heidelberg ist es, vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung möglichst schnell in die Klinik zu übertragen und damit den Patientinnen und Patienten zugutekommen zu lassen. Dies gilt sowohl für die Diagnose als auch die Behandlung, in der Nachsorge oder der Prävention. Die Teilnahme an klinischen Studien eröffnet den Zugang zu innovativen Therapien. Das NCT Heidelberg ist somit richtungsweisend, um neue Forschungsergebnisse aus dem Labor in die Klinik zu übertragen. Das NCT Heidelberg, gegründet 2004, ist Teil des NCT mit weiteren Standorten in Berlin, Dresden, SüdWest (Tübingen-Stuttgart/Ulm), WERA (Würzburg, Erlangen, Regensburg, Augsburg) und West (Essen/Köln).

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, Interessierte und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Patientinnen und Patienten zu verbessern, betreibt das DKFZ gemeinsam mit exzellenten Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen in ganz Deutschland

Translationszentren:

- Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT, 6 Standorte)
- Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK, 8 Standorte)
- Hopp-Kindertumorzentrum (KiTZ) Heidelberg
- Helmholtz-Institut für translationale Onkologie (HI-TRON) Mainz – ein Helmholtz-Institut des DKFZ
- DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim
- Nationales Krebspräventionszentrum (gemeinsam mit der Deutschen Krebshilfe)

Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Heidelberg: Krankenversorgung, Forschung und Lehre von internationalem Rang

Das Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) ist eines der bedeutendsten medizinischen Zentren in Deutschland; die Medizinische Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg zählt zu den international renommierten biomedizinischen Forschungseinrichtungen in Europa. Gemeinsames Ziel ist die Entwicklung innovativer Diagnostik und Therapien sowie ihre rasche Umsetzung für Patientinnen und Patienten. Klinikum und Fakultät beschäftigen rund 14.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und engagieren sich in Ausbildung und Qualifizierung. In mehr als 50 klinischen Fachabteilungen mit rund 2.500 Betten werden jährlich circa 86.000 Patientinnen und Patienten voll- und teilstationär und mehr als 1.100.000 Patientinnen und Patienten ambulant behandelt. Gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) hat das UKHD das erste Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg etabliert. Ziel ist die Versorgung auf höchstem Niveau als onkologisches Spitzenzentrum und der schnelle Transfer vielversprechender Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik. Zudem betreibt das UKHD gemeinsam mit dem DKFZ und der Universität Heidelberg das Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ), ein deutschlandweit einzigartiges Therapie- und Forschungszentrum für onkologische und hämatologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

Das Heidelberger Curriculum Medicinale (HeiCuMed) steht an der Spitze der medizinischen Ausbildungsgänge in Deutschland. Derzeit befinden sich an der Medizinischen Fakultät Heidelberg (MFHD) rund 4.000 angehende Ärztinnen und Ärzte in Studium und Promotion.