

Neue Kombinationstherapie gegen bösartige Leukämiezellen im Labor erfolgreich entwickelt

Studienergebnisse der Universitätsmedizin Mainz leisten wichtigen Beitrag zur Leukämieforschung

Einen neuen, effektiven Therapieansatz für die Behandlung von Leukämien haben Forscher der III. Medizinischen Klinik und des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen Mainz (UCT Mainz) im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit 1,8 Millionen Euro geförderten Emmy Noether-Programms entwickelt. Er basiert auf der Kombination von zwei neuen, zielgerichteten Wirkstoffen, die den Überlebensmechanismus der Leukämiezellen für sich nutzen. Die in der Fachzeitschrift „Blood“ veröffentlichten Studienergebnisse könnten dazu beitragen, eine schonendere Therapiestrategie für die besonders aggressiv verlaufende [akute myeloische Leukämie](#) zu entwickeln.

Die bösartigen Eigenschaften von Leukämiezellen sind abhängig von der Verbindung zweier Proteine aus der Gruppe der Chromatin-Regulatoren, Menin und MLL. Dabei lassen sich durch Hemmung des Kontaktes zwischen Menin und MLL die Leukämiezellen wirksam bekämpfen. Auf Basis dieser Erkenntnis wurden bereits zwei Medikamente entwickelt, die derzeit in den USA in Phase-I-Studien bei Leukämiepatienten untersucht werden. Sie bilden den Ansatzpunkt für die Laborstudie „Synergistic Targeting of FLT3 Mutations in [AML](#) via Combined Menin-MLL and FLT3 Inhibition“ von Margarita Dzama, Mitglied der im Emmy Noether-Programm der DFG geförderten Arbeitsgruppe von Dr. Michael Kühn an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Die Arbeit wurde in enger Kooperation mit anderen Mainzer Leukämieforschern um Univ.-Prof. Dr. Thomas Kindler, Dr. Daniel Sasca und Univ.-Prof. Dr. Matthias Theobald (alle III. Medizinische Klinik und Poliklinik bzw. UCT Mainz) sowie mit internationalen Forschern aus Boston und Cambridge durchgeführt.

Konkret untersuchte das Forscherteam zunächst, welche biologischen Effekte diese Medikamente auf die Leukämiezellen haben. Die Ergebnisse der Grundlagenstudie zeigten auf, dass die Medikamente die Produktion des Proteins FLT3-Tyrosinkinase, das bei der Zellvermehrung eine wichtige Rolle spielt, hemmen. Basierend auf dieser Beobachtung kombinierten sie die Menin-MLL Hemmstoffe mit den Tyrosinkinase-Hemmstoffen von FLT3. In detaillierten Analysen und einer präklinischen Studie am Tiermodell zeigte sich eine sogenannte synergistische Aktivität der Kombinationstherapie gegen die Leukämiezellen. Die Effekte der einzelnen Medikamente haben sich also nicht einfach verdoppelt, sondern erzielten eine vielfach erhöhte Wirksamkeit bei der Bekämpfung der Leukämiezellen. Dieses positive Forschungsergebnis bestätigte sich auch an im Labor kultivierten [Leukämie](#)-Patientenproben.

„Unser Ziel war es, eine neue Therapieoption zu entwickeln, die später, am Ende des Forschungsprozesses hochwirksam gegen die [Leukämie](#), aber für Patienten weniger toxisch und somit schonender sein wird. Die Wirksamkeit unserer im Labor entwickelten Kombinationstherapie wollen wir möglichst bald in einer klinischen Studie überprüfen. Vorher müssen sich jedoch die Menin-MLL-Inhibitoren als Einzelsubstanz bewähren“, erläutert der Onkologe Kühn.

Originalpublikation

Margarita M. Dzama, Marlene Steiner, Johanna Rausch, Daniel Sasca, Jonas Schönfeld, Kerstin Kunz, Martha C. Taubert, Gerard M. McGeehan, Chun-Wei Chen, Annalisa Mupo, Patricia S. Hähnel, Matthias Theobald, Thomas Kindler, Richard P. Koche, George S. Vassiliou, Scott A. Armstrong, and Michael W.M. Kühn. Synergistic Targeting of FLT3 Mutations in [AML](#) via Combined Menin-MLL and FLT3 Inhibition.

Blood. 2020 Nov 19;136(21):2442-2456. DOI: 10.1182/blood.2020005037

Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589720/>

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige medizinische Einrichtung der Supramaximalversorgung in Rheinland-Pfalz und ein international anerkannter Wissenschaftsstandort. Sie umfasst mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen, die fächerübergreifend zusammenarbeiten. Hochspezialisierte Patientenversorgung, Forschung und Lehre bilden in der Universitätsmedizin Mainz eine untrennbare Einheit. Rund 3.400 Studierende der Medizin und Zahnmedizin werden in Mainz ausgebildet. Mit rund 8.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universitätsmedizin zudem einer der größten Arbeitgeber der Region und ein wichtiger Wachstums- und Innovationsmotor. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de