

Neue Therapiemöglichkeit bei aggressivem Blutkrebs entdeckt

Bei der häufigsten Form akuter Leukämie, der AML, wurde eine neue Therapiechance aufgezeigt. Forschende der Vetmeduni Vienna und des Ludwig Boltzmann Instituts für Krebsforschung identifizierten eine Schwachstelle des durch Mutationen verkürzten und dadurch onkogen wirkenden Proteins C/EBP α . Dieses ist von einem funktionierenden, epigenetischen Helfer abhängig, dem MLL1 Histon-Methyltransferase-Komplex. Laborversuche zeigten eindeutig, dass die Funktionshemmung des MLL1-Komplexes zum Absterben von AML-Zellen mit C/EBP α -Mutationen führte. Damit konnte die Differenzierungsblockade der Krebszellen aufgehoben und die normale Reifung von Blutzellen wiederhergestellt werden.

Akute myeloische Leukämie (AML) ist die häufigste Form der akuten Leukämien. Ein prägendes Merkmal der AML ist der Anstieg von malignen myeloischen Vorläuferzellen auf Kosten reifer Blutzellen. Nur ein Viertel aller AML-PatientInnen überlebt nach der Diagnose der Erkrankung die folgenden fünf Jahre. Diese Form des Blutkrebses steht damit besonders im Forschungsfokus, um das Wissen über die Krankheit weiter zu vertiefen und die Entwicklung neuer Therapieansätze voranzutreiben.

Eine am Ludwig-Boltzmann-Institut für Krebsforschung von Forschenden der Vetmeduni Vienna und der Meduni Wien durchgeführte Studie identifizierte nun einen möglichen Ansatz zur Behandlung von AML, welche eine mutierte und dadurch onkogen wirkende Isoform des für die Blutzellreifung wichtigen Proteins C/EBP α aufweist. Denn die Interaktion von mutiertem C/EBP α mit einem epigenetischen Regulator, dem sogenannten MLL1-Komplex, stellte sich laut der in *Leukemia* veröffentlichten Ergebnisse als Schwachpunkt der mutierten AML-Zellen heraus. Wurde der Komplex funktionell gehemmt, starben diese Zellen ab. Mit einer gezielten Inhibition von MLL1 könnte demnach die Blockade der normalen Blutzell-Reifung bei bestimmten AML-PatientInnen potentiell aufgehoben werden.

Krebserregende Isoform eines wichtigen Faktors der Blutentwicklung im Fokus

Der sogenannte Transkriptionsfaktor CCAAT/enhancer binding protein alpha, kurz C/EBP α , ist ein äußerst wichtiger Faktor in der Blutentwicklung, da er kritische Schritte in der Entstehung von reifen Blutzellen steuert. In zehn bis fünfzehn Prozent aller AML-Patienten weist das *CEBPA*-Gen jedoch Mutationen auf, welche die Ausbildung der korrekten Proteinform verhindern.

„Bei AML-Patienten treten die meisten Mutationen im N-terminalen Teil des *CEBPA*-Gens auf. Das führt dazu, dass lediglich ein verkürztes C/EBP α Protein, die Isoform p30, hergestellt wird, was einen unreifen Zellzustand begünstigt und dadurch Leukämie auslösen kann“, erklärt Erstautorin Luisa Schmidt, deren Arbeit durch ein Stipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (DOC) gefördert wurde.

Die durch die Mutation entstehende und onkogen wirkende Proteinvariante C/EBP α p30 macht sich sogenannte epigenetische Mechanismen zu Nutze, um die Genexpression in Leukämiezellen zu steuern. In dieser Partnerschaft zeigten die Forschenden die angesprochene Schwachstelle auf.

Onkogene Proteinvariante braucht funktionellen, epigenetischen Regulatorkomplex

Es ist bekannt, dass epigenetische Vorgänge die Expression von Genen steuern können. Ebenso wurde bereits gezeigt, dass die C/EBP α p30 Isoform sich diese Vorgänge zu Hilfe nimmt, um Genexpressionsmuster von Leukämiezellen zu regulieren. So bindet diese onkogene Variante an die Promotoren bestimmter Gene und rekrutiert in weiterer Folge Chromatin-modifizierenden Komplexe, wie etwa Histon-Methyltransferasen. Einer dieser Interaktionspartner ist der MLL1-Komplex, der für die Transkriptions-Aktivierung benötigt wird und mit der Erhaltung hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen in Zusammenhang gebracht wurde.

„Mit einer Kombination aus biochemischen, genetischen und pharmakologischen Ansätzen konnten wir nun zeigen, dass der MLL1-Histon-Methyltransferase-Komplex eine kritische Schwachstelle in AML mit *CEBPA*-Mutationen darstellt“, erklärt Schmidt. Globale Studien von Protein-DNA-Interaktionen zeigten, dass die Bindungsmuster der C/EBP α p30 Isoform stark mit denen des MLL1 Proteins überlappen. Dies deutet auf eine Interaktion und Kooperation dieser beiden Faktoren hin, die mittels weiterführender biochemischer Experimente auch bestätigt werden konnte.

Eine experimentell herbeigeführte Beeinträchtigung der MLL1-Komplexfunktion durch CRISPR/Cas9-vermittelte Mutagenese des MLL1-Proteins zeigte darüber hinaus, dass das Wachstum von *CEBPA*-mutierten AML-Zellen von der korrekten Zusammensetzung und Chromatin-Verankerung des MLL1-Komplexes abhängig ist. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen reagierten AML-Zellen mit *CEBPA*-Mutationen hochsensitiv gegenüber einer pharmakologischen Hemmung des MLL1-Komplexes durch spezifische niedermolekulare Inhibitoren. Die MLL1-Komplexhemmung beeinträchtigte die Proliferation und verursachte das Absterben von AML-Zellen mit *CEBPA*-Mutationen. Die Behandlung von AML-Zellen mit *CEBPA*-Mutationen mit MLL1-Komplex-Inhibitoren konnte somit die Differenzierungsblockade der Krebszellen aufheben und die normale Reifung von Blutzellen wiederherstellen.

Florian Grebien, Leiter der Studie am Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung und an der Vetmeduni Wien ist optimistisch: „Das Ergebnis, dass C/EBP α p30 einen funktionellen MLL1-Komplex benötigt, um onkogene Genexpressionsprogramme zu steuern, stellt eine hohe Abhängigkeit und somit eine hohe Sensitivität *CEBPA*-mutierter AML gegenüber der Hemmung der Funktion des MLL1-Komplexes zu Therapie Zwecken dar. Diese Ergebnisse erweitern unser Verständnis von *CEBPA*-mutierter AML und identifizieren den MLL1-Komplex als potenziellen therapeutischen Angriffspunkt für diese Krankheit.“

Der Artikel „*CEBPA*-mutated leukemia is sensitive to genetic and pharmacological targeting of the MLL1 complex“ von Luisa Schmidt, Elizabeth Heyes, Lisa Scheiblecker, Thomas Eder, Giacomo Volpe, Jon Frampton, Claus Nerlov, Peter Valent, Jolanta Grembecka und Florian Grebien wurde in *Leukemia* veröffentlicht.

<https://www.nature.com/articles/s41375-019-0382-3>

Über die Veterinärmedizinische Universität Wien

Die Veterinärmedizinische Universität Wien (Vetmeduni Vienna) ist eine der führenden veterinärmedizinischen, akademischen Bildungs- und Forschungsstätten Europas. Ihr Hauptaugenmerk gilt den Forschungsbereichen Tiergesundheit, Lebensmittelsicherheit, Tierhaltung und Tierschutz sowie den biomedizinischen Grundlagen. Die Vetmeduni Vienna beschäftigt 1.300 MitarbeiterInnen und bildet zurzeit 2.300 Studierende aus. Der Campus in Wien Floridsdorf verfügt über fünf Universitätskliniken und zahlreiche Forschungseinrichtungen. Zwei Forschungsinstitute am Wiener Wilhelminenberg, ein Lehr- und Forschungsgut in Niederösterreich (VetFarm) sowie das Wolfsforschungszentrum in Ernstbrunn (WSC) gehören ebenfalls zur Vetmeduni Vienna. Die

Vetmeduni Vienna spielt in der globalen Top-Liga mit: 2018 belegt sie den exzellenten Platz 6 im weltweiten Shanghai-Hochschulranking im Fach „Veterinary Science“.

www.vetmeduni.ac.at

Ludwig Boltzmann Gesellschaft

Die Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBG) ist eine Forschungseinrichtung mit thematischen Schwerpunkten in der Medizin und den Life Sciences sowie den Geistes-, Sozial- und Kulturwissenschaften und stößt gezielt neue Forschungsthemen in Österreich an. Die LBG betreibt zusammen mit akademischen und anwendenden Partnern aktuell 21 Ludwig Boltzmann Institute und entwickelt und erprobt neue Formen der Zusammenarbeit zwischen der Wissenschaft und nicht-wissenschaftlichen AkteurInnen wie Unternehmen, dem öffentlichen Sektor und der Zivilgesellschaft. Gesellschaftlich relevante Herausforderungen, zu deren Bewältigung Forschung einen Beitrag leisten kann, sollen frühzeitig erkannt und aufgegriffen werden. Teil der LBG sind das LBG Open Innovation in Science Center, das das Potenzial von Open Innovation für die Wissenschaft erschließt, und das LBG Career Center, das 200 PhD-StudentInnen und Postdocs in der LBG betreut. In der Ludwig Boltzmann Gesellschaft sind insgesamt 550 MitarbeiterInnen beschäftigt.

www.lbg.ac.at