

Neuer Ansatz in der Leukämieforschung: Zuckerentzug stoppt die Entartung von Blutzellen

Leukämie entsteht durch die unkontrollierte Vermehrung unreifer Blutzellen. Das Zellwachstum benötigt viel Energie, die vor allem durch den Zuckerstoffwechsel bereitgestellt wird. Forschern vom LMU Klinikum und dem Deutschen Krebskonsortium DKTK ist es nun in einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojekt gelungen, die Vermehrung unreifer Blutzellen durch einen Eingriff in deren Stoffwechsel zu hemmen. Sie konnten zeigen, dass der Funktionsverlust eines bestimmten Gens zu einer verstärkten Zuckerabhängigkeit von Leukämiezellen führt und ihr Wachstum durch einen Hemmstoff gestoppt werden kann. Die Ergebnisse wurden am 2.3.2020 in der Fachzeitschrift *Oncogene* publiziert.

Ursache für die Entstehung von Leukämie ist die Vermehrung von unreifen Blutzellen. Dies geschieht häufig aufgrund eines Umbaus des Erbguts, der zum Verschmelzen von Erbanlagen - einer sogenannten Genfusion - und somit zu einer veränderten Funktion der betroffenen Gene führt. Zudem benötigt das unkontrollierte Wachstum der Blutzellen viel Energie, die vornehmlich durch den Zuckerstoffwechsel, bereitgestellt wird. Bereits 1930 kam der Nobelpreisträger Otto Warburg den Besonderheiten des Stoffwechsels von Krebszellen auf die Spur. Seither wird die Energiegewinnung aus Zucker ohne Sauerstoffverbrauch im Tumor als „Warburg-Effekt“ bezeichnet.

Die Arbeitsgruppen um Philipp Greif und Christian Wichmann vom LMU Klinikum in München und dem Deutschen Krebskonsortium (DKTK) konnten nun im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes die Vermehrung von unreifen Blutzellen, die eine Vorstufe der Leukämie bilden, durch einen gezielten Eingriff in deren Stoffwechsel verhindern und zeigen, dass der Funktionsverlust eines bestimmten Gens zu einer verstärkten Zuckerabhängigkeit von Leukämiezellen führt. Ihre Forschungsergebnisse wurden am 2.3.2020 in der renommierten Fachzeitschrift *Oncogene* (Redondo Monte et al. *Oncogene*, 2020 Mar 2, Epub ahead of print) veröffentlicht.

Die Entartung von Blutzellen wird bei einigen Leukämiepatienten, insbesondere bei einer Form der akuten myeloischen Leukämie (AML), initial durch eine bestimmte Genfusion ausgelöst. Um deren Auswirkungen auf das Zellwachstum genauer zu untersuchen, nutzten die Wissenschaftler menschliche Blutstammzellen von gesunden Spendern, in welche sie künstlich diese Genfusion einbrachten. Die Forscher beobachteten, dass sich die veränderten Zellen über einen Zeitraum von ein bis zwei Monaten in der Kulturschale stark vermehrten und die unbehandelten Zellen verdrängten.

Die genannte Genfusion findet sich in den Blutkrebszellen häufig in Kombination mit einem weiteren Defekt in einem Gen namens ZBTB7A, das in gesunden Zellen den Zuckerstoffwechsel reguliert. Daher brachten die Forscher im nächsten Schritt zusätzlich ein intaktes ZBTB7A-Gen in die unreifen Blutzellen ein, um die Energiezufuhr der Krebszellen und somit deren Vermehrung auszubremsen. Verwendeten die Wissenschaftler bei dem Experiment allerdings eine inaktive Form von ZBTB7A, so konnten die Blutzellen sich ungehemmt vermehren. Dieser Mechanismus lässt sich zukünftig möglicherweise auch therapeutisch nutzen: Wird in Leukämiezellen mit einer intakten Form von ZBTB7A die Erbanlage mit Hilfe einer Genschere abgeschaltet, können diese mehr Zucker

verstoffwechseln und in der Folge steigt auch ihr Zuckerbedarf. Zugleich werden diese Zellen empfindlicher gegenüber einem zugeführten Hemmstoff, einem veränderten Zuckermolekül. Mit diesem gelingt es dann wiederum, den Stoffwechsel der Leukämiezellen künstlich zu blockieren und so ihr Wachstum zu unterbinden. Diese Forschungsergebnisse sind auch für andere Erkrankungen wie z. B. Darmkrebs relevant, bei denen der Funktionsverlust von ZBTB7A ebenfalls zur Entstehung von soliden Tumoren beitragen kann.

Außerdem zeigten die Experimente, dass ZBTB7A auch die Weichen für die Entwicklung von gesunden Blutzellen stellt und den Fettstoffwechsel beeinflussen kann. Über die Wechselwirkungen zwischen Stoffwechsel und Blutbildung ist bislang wenig bekannt. Die hier zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sollen nun näher untersucht werden.

Die Wilhelm-Sander-Stiftung hat dieses Forschungsprojekt mit bislang rund 180.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt rund 245 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Originalpublikation:

Redondo Monte E, Wilding A, Leubolt G, Kerbs P, Bagnoli JW, Hartmann L, Hiddemann W, Chen-Wichmann L, Krebs S, Blum H, Cusan M, Vick B, Jeremias I, Enard W, Theurich S, Wichmann C, Greif PA. ZBTB7A prevents RUNX1-RUNX1T1-dependent clonal expansion of human hematopoietic stem and progenitor cells. *Oncogene*. 2020 Mar 2. doi: 10.1038/s41388-020-1209-4. [Epub ahead of print].

<https://www.nature.com/articles/s41388-020-1209-4.epdf>