

Neuer Therapieansatz für unheilbare Leukämie bei Kindern entdeckt

Die akute lymphoblastische Leukämie ist in der Schweiz die häufigste Krebsart bei Kindern und leider oft unheilbar. Forschende der Universität Zürich und des Universitäts-Kinderspitals Zürich haben nun einen Weg gefunden, die treibende Kraft dieser Leukämie auf molekularer Ebene auszuschalten und eine gezielte Therapie zu entwickeln.

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine Form von Blutkrebs, die vor allem Kinder und Jugendliche betrifft. Statt gesunder weisser Blutkörperchen bilden sich im Blut der Betroffenen grosse Mengen von bösartig entarteten Vorläuferzellen. Der Grund dafür ist häufig eine Veränderung im Erbgut: Durch die Verschmelzung von zwei Chromosomen entstehen neue abnorme Gene, welche die Steuerung der normalen Blutentwicklung durcheinander bringen. Solche Leukämien sind oft sehr resistent und weder mit intensiver Chemotherapie noch durch eine Stammzelltransplantation heilbar. Um neue Angriffspunkte zu finden, hat ein Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Universität Zürich und des Universitäts-Kinderspitals Zürich die molekularen Ursachen dieser Fehlsteuerung nun genauer unter die Lupe genommen.

Abnormes Protein aktiviert Gene zum falschen Zeitpunkt

Hierfür analysierten die Forschenden unter der Leitung von Jean-Pierre Bourquin und Beat Bornhauser ein Protein namens TCF3-HLF, das für diese Form der Leukämie typisch ist. Dieses - natürlicherweise nicht vorkommende - Protein entsteht durch die Verschmelzung von zwei Chromosomen und enthält Teile von sogenannten Transkriptionsfaktoren, die das Ablesen bestimmter Gene aktivieren. Wie die Untersuchungen zeigten, aktiviert das abnorme Protein TCF3-HLF ebenfalls eine ganze Reihe von Genen - allerdings im falschen Kontext und zum falschen Zeitpunkt während der Blutentwicklung. Dies führt zur Bildung der bösartigen weissen Blutkörperchen und löst die Leukämie aus. «Unsere Forschungsarbeiten zeigen, dass das abnorme Protein an fast 500 regulatorische Abschnitte im Erbgut der menschlichen Leukämie-Zellen bindet. Dadurch werden Hunderte von Genen fälschlicherweise aktiviert», erklärt Yun Huang, Erstautor der Studie.

Leukämie-Auslöser dank «Gen-Schere» entschlüsselt

Die Forschenden fanden auch heraus, dass das abnorme Protein nicht alleine agiert, sondern über 100 weitere Proteine um sich sammelt, die bei der Aktivierung der Gene mithelfen. «Wir haben die Funktion der einzelnen Proteine dieser Maschinerie untersucht und so therapeutisch angreifbare Schlüsselkomponenten identifiziert», sagt Huang. Hierfür nutzten er und seine Mitarbeitenden die als «Gen-Schere» bezeichnete CRISPR/Cas9-Methode, mit der sie gezielt einzelne Teile der Maschinerie ausschalten konnten. So fanden sie elf kritische Faktoren, die für die Leukämie essentiell sind. Ohne diese Faktoren bilden sich keine bösartig entarteten Blutzellen.

Neuartige Substanz tötet gezielt Krebszellen

Eine dieser neu identifizierten, essentiellen Komponenten ist das Protein EP300, das als Kofaktor die Aktivierung von Genen verstärkt. Ein Experiment mit Mäusen zeigte, dass EP300 ein vielversprechender Angriffspunkt für eine Therapie ist: Hierfür nutzten die Forschenden eine neuartige Substanz namens A-485, von der bekannt ist, dass sie an EP300 bindet und dessen Aktivität hemmt. In Mäusen, die menschliche Leukämiezellen in sich trugen, starben die bösartigen Zellen nach Gabe von A-485 ab. «Es ist also im Prinzip möglich, die fundamental treibende Kraft dieser Leukämie direkt auszuschalten und somit eine gezielte Therapie zu entwickeln», sagt Forschungsgruppenleiter Jean-Pierre Bourquin. «Nun ist es wichtig, das fehlgeleitete Programm vollständiger zu charakterisieren, um die bestmöglichen Kombinationen solch spezifischer Angriffsmöglichkeiten zu erforschen.» Da auch andere Leukämien durch ähnliche Mechanismen entstehen, lässt sich dadurch möglicherweise auch ein gemeinsamer Nenner identifizieren, um neue Medikamente gegen Krebs zu entwickeln.

Literatur:

Yun Huang et al. The Leukemogenic TCF3-HLF Complex Rewires Enhancers Driving Cellular Identity and Self-Renewal Conferring EP300 Vulnerability. *Cancer Cell*. 14 November 2019. DOI: [10.1016/j.ccell.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.10.004)

Kollaborationen und Finanzierung

Wichtig für die Studie war die Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Marie-Laure Yaspo vom Max-Planck Institut für Genomik in Berlin und von Matthias Gstaiger an der ETH Zürich. Die Arbeit entstand im Rahmen des Klinischen Forschungsschwerpunkts (KFSP) «Precision Hematology/Oncology» der Universität Zürich.

Die Arbeit wurde unterstützt von: Krebsliga Schweiz, Schweizerischer Nationalfond, Stiftung Kinderkrebsforschung Schweiz, Stiftung Empiris, Stiftung Panacée, Stiftung Krebsforschung Schweiz, KFSP «Human Hemato-Lymphatic Diseases» und KFSP «Precision Hematology/Oncology».