

Proteinhemmung kann Leukämiezellen schwächen

Forsche der Universitätsmedizin Mainz konnten gezielt Abwehrreaktionen und Zelltod von Krebszellen auslösen

(Mainz, nb) In einer Studie der Universitätsmedizin Mainz konnten Krebszellen bei akuter myeloischer Leukämie durch einen neu entdeckten Mechanismus gezielt geschwächt werden. Die Hemmung bestimmter Proteine, die die Genaktivität beeinflussen, löste eine starke Abwehrreaktion der Krebszellen aus. Diese Immunantwort ähnelte der einer Grippe, schwächte die Tumorzellen und konnte deren Zelltod auslösen. Mit immunstimulierenden Botenstoffen konnten die Forschenden diesen Effekt sogar verstärken. Langfristig könnten die Ergebnisse dazu beitragen, eine neue, gezielt entwickelte Kombinationstherapie für akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Blood* veröffentlicht.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Form von Blutkrebs. Er entsteht, wenn sich im Knochenmark, wo die Blutzellen gebildet werden, Vorläuferzellen der Blutzellen unkontrolliert vermehren. Diese funktionsunfähigen Zellen verdrängen die gesunden Blutzellen, sodass ein Mangel an Blutkörperchen und Blutplättchen entsteht. Dadurch funktionieren der Sauerstofftransport, die Blutgerinnung und die Immunabwehr nur noch eingeschränkt.

Ein Forschungsteam unter der Leitung von Dr. Daniel Sasca, Leiter der Personalisierten Hämatologie und Medizinischen Onkologie in der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, hat untersucht, wie sich die Hemmung der zwei Proteine p300 und CBP auf die Tumorzellen auswirkt. Diese beiden Proteine wirken wie Schaltzentralen und steuern, welche Gene in einer Zelle ein- und ausgeschaltet werden.

Bislang gingen Forschende davon aus, dass die Hemmung von p300 und CBP generell die Aktivität von Genen abschwächt. Die Ergebnisse der Studie „Inhibition of p300/CREBBP catalytic activity drives context-dependent transcriptional activation in AML“ zeigten jedoch das Gegenteil: In einem Teil der Krebszellen schaltete die Proteinhemmung bestimmte Abwehrprogramme ein. Das wiederum aktivierte Gene, die normalerweise in der Immunabwehr von Virusinfektionen involviert sind. Diese Immunantwort bewirkte, dass die Krebszellen ihr Wachstum einstellten, sich veränderten und schließlich abstarben. „Wir sehen hier eine Art Fehlalarm im Inneren der Krebszellen“, erklärt der Studienleiter Dr. Sasca. „Die Tumorzellen bekommen durch unsere Therapie eine schwere Grippe und gehen daran zugrunde.“

Diesen Effekt konnten die Forschenden sogar gezielt verstärken: In Kombination mit Interferon-alpha, einem körpereigenen Abwehrstoff gegen Viren und Tumore, reagierten die Krebszellen besonders empfindlich. Sowohl in Zellkulturen als auch in Tiermodellen wirkte die Kombinationstherapie deutlich stärker gegen die Leukämie.

Diesen Mechanismus untersuchten die Forschenden auf mehreren Ebenen der Genregulation gleichzeitig: von der Genaktivität über Proteinveränderungen bis zum DNA-Protein-Komplex. Dafür nutzen die Forschenden moderne biochemische Analysemethoden, wie Einzelzelluntersuchungen, Proteomanalysen und genetische Testverfahren. Das ermöglichte es den Wissenschaftler:innen, die Reaktion der Leukämiezellen auf die Hemmung von p300 und CBP aus mehreren Blickwinkeln gleichzeitig zu beobachten. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung könnten neue Perspektiven

für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie eröffnen - in Form von neuen Kombinationstherapien, die die gezielte „Selbstabwehr“ der Krebszellen nutzt.

Die translational ausgerichtete Forschungsarbeit wird im Rahmen des Emmy-Noether-Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Als Teil des Sonderforschungsbereichs 1292 untersuchen Wissenschaftler:innen der Universitätsmedizin Mainz mit externen Kooperationspartnern in Frankfurt, Greifswald und Cambridge die Ursachen ineffizienter Immunantworten bei Tumoren und chronischen Infektionen mit dem Ziel, neue immuntherapeutischer Therapien zu entwickeln.

Originalpublikation:

Markus Meyerhöfer, Yawen Zhou, Aaron Gallego-Crespo , Viral Shah, Malte Behrendt, Maria Saura-Pañella, Björn Häupl, Oleksandr Todoriuk, Monika Hartmann, Matthias Klein, Catherine Wölfel, Patricia Hähnel, Christian Michel, Sabine Muth, Thomas Kindler, Tobias Bopp, Hansjörg Schild, Sarah Horton, Markus Radsak, Matthias Theobald, George Vassiliou, Brian Huntly, Michael Kühn, Falk Butter, Thomas Oellerich, Daniel Sasca.

Inhibition of p300/CREBBP catalytic activity drives context-dependent transcriptional activation in AML, *Blood* (2026)

Open Access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497126006531>