

Neue Strategie zur Bekämpfung von Blutkrebs

Von Luisa Schmidt

Gewinnerin des Best Abstract Award der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

Wien, 29. November 2016. Neun Prozent aller Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) weisen Mutationen im CEBPA-Gen auf. Das Projekt von Luisa Schmidt, einer PhD-Studentin im Labor von Florian Grebien am Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung, befasst sich mit der Entstehung dieser Form von Blutkrebs. Sie hat jetzt eine neue Möglichkeit entdeckt, das Wachstum von Krebszellen durch die Hemmung von Interaktionspartnern des C/EBP α Proteins zu blockieren. Die vielversprechenden Ergebnisse könnten zu neuen therapeutischen Ansätzen in der Behandlung dieser Form der Leukämie führen und bilden somit eine vielversprechende Grundlage für weiterführende Studien.

Die Akute Myeloische Leukämie ist eine maligne Erkrankung des Blutsystems, die mit einer besonders schlechten Prognose verbunden ist. Blutkrebs wird durch Mutationen im Erbgut ausgelöst, die unkontrolliertes Wachstum von unreifen Blutzellen bewirken können. Dies führt zur Verdrängung von gesunden Blutzellen und Funktionsverlust des Blutsystems. Das Gen CEBPA ist in 9 Prozent aller AML Patienten mutiert. Es kodiert für das Protein C/EBP α , das eine wichtige Rolle in der Regulation der Blutbildung spielt. C/EBP α wird in einer langen und einer kurzen Variante hergestellt. In AML Patienten können Mutationen im CEBPA-Gen zu einem Überschuss der kürzeren p30-Form von C/EBP α führen, sodass Blutkrebs entsteht. Der genaue Mechanismus, durch den C/EBP α p30 unkontrollierte Teilung von Blutzellen auslöst, war bislang nicht bekannt.

Das Team um Florian Grebien konnte kürzlich zeigen, dass C/EBP α p30 mit anderen Bindungspartnern in der Zelle interagiert als die größere, p42 C/EBP α Variante. Einer der spezifischen Interaktionspartner von p30 ist der MLL-Proteinkomplex. MLL ist in der Lage das Erbgut chemisch zu markieren, um die Aktivität von benachbarten Genen zu beeinflussen. Grebien vermutete, dass die MLL-C/EBP α p30-Bindung zu fehlgeleiteten Chromatin-Markierungen führen könnte, was wiederum zur Bildung von Blutkrebs beiträgt.

Luisa Schmidt hat mit ihren Experimenten nun nachgewiesen, dass die von C/EBP α p30 hervorgerufene Blockade von normalen Funktionen von Blutzellen rückgängig gemacht werden können, indem die Aktivität von MLL gehemmt wird. Mit Hilfe der CRISPR/Cas9 Technologie – einer neuen Methode, die es erlaubt gezielte Änderungen in das Erbgut einzuführen – wurde das MLL Gen mutiert. Der Verlust des MLL-Gens führte zum Tod von leukämischen Zellen, die ausschließlich die kurze Variante C/EBP α p30 produzieren. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus Ann Arbor (USA) verwendete Luisa Schmidt spezielle niedermolekulare Inhibitoren, die die Aktivität des MLL Komplexes blockieren können. In C/EBP α p30 Zellen waren MLL-Inhibitoren in der Lage, normale Zell-Ausreifung wiederherzustellen und in der Folge Zelltod auszulösen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass AML-Zellen mit CEBPA-Mutationen die Aktivität von MLL benötigen. Somit könnte die Hemmung von MLL eine geeignete Strategie darstellen, um Formen von AML zu behandeln, die durch Mutationen von CEBPA zu einem Überschuss an C/EBP α p30 führen.

Alle Gewinner und Fotos

www.lbg.ac.at/de/themen/best-abstract-award-2016

Rückfragen

Inhaltlicher Kontakt

Luisa Schmidt

Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung

Währinger Straße 13A

1090 Wien

Tel. 01 401 60-71220

luisa.schmidt@lbicr.lbg.ac.at

Pressekontakt

Emilie Brandl

Öffentlichkeitsarbeit

Ludwig Boltzmann Gesellschaft

Nußdorfer Straße 64, 1090 Wien

Tel. 01 513 27 50-28

emilie.brandl@lbg.ac.at

www.lbg.ac.at