

Die neue Achillesferse von Blutkrebs

Potentieller Angriffspunkt für Wirkstoffe gegen akute myeloische Leukämie entdeckt

Akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Form von Blutkrebs, sie zählt zu den häufigsten Kinderkrebsarten. AML-Zellen tragen oft Mutation in einem bestimmten Gen, dessen Funktion von einem komplexen Netzwerk aus Protein-Interaktionen abhängt. Mit einer Kombination hochmoderner Analyseverfahren aus dem Bereich der Genomik und Proteomik ist es WissenschaftlerInnen des CeMM und des LBI CR gelungen, ein Protein in diesem Netzwerk zu identifizieren, das entscheidend für das Überleben der AML-Zellen ist. Fehlt das Protein, hören die Krebszellen auf zu wachsen und häufen DNA-Schäden an, was sie für Krebsmedikamente empfindlich macht – ein neuer potentieller Ansatz für gezielte Therapien. Die Ergebnisse der Studie wurden in der Zeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht.

(Wien, der 18.05.2018) Akute myeloische Leukämie ist keine einzelne Erkrankung. Unter dem Begriff wird eine Gruppe von Leukämien zusammengefasst, die sich aus unreifen Blutzellen im Knochenmark bilden. Wenn diese sogenannten myeloiden Zellen erkranken, wachsen und teilen sie sich so rasant, dass sie die gesunden Zellen aus dem Knochenmark und schließlich auch aus dem Immunsystem verdrängen. Unbehandelt führt AML innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tod. Da myeloide Zellen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien zu Krebszellen werden können, ist AML eine äußerst heterogene Erkrankung und schwer zu behandeln. Daher gehört es zu den dringendsten Aufgaben von Krebsforschern, Angriffspunkte für Wirkstoffe zu finden, die gegen möglichst viele Formen von AML wirksam sind.

Mutationen des MLL-(Mixed lineage leukemia-) Gens sind von besonderem Interesse, da sie in vielen AML Erkrankungen vorkommen. Sie werden durch Umlagerungen großer DNA-Stücke, sogenannter chromosomaler Translokationen, verursacht, die zu der Fusion zweier Gene führen können. Für das MLL-Gen sind Fusionen mit über 75 anderen Genen bekannt. Die daraus resultierenden MLL-Fusionsproteine wirken innerhalb von großen Proteinkomplexen, von denen manche entscheiden für die Krebsbildung sind – sie werden als Effektoren bezeichnet und sind ideale Angriffspunkte für präzise Therapien. Bisher war jedoch unklar, ob solche Effektoren bei allen Komplexen von MLL-Fusionsproteinen vorkommen.

Die Forschungsgruppe von Florian Grebien vom Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung (LBI CR), Giulio Superti-Furga, Wissenschaftlicher Direktor des CeMM Forschungszentrums für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, und Johannes Zuber vom Institut für Molekulare Pathologie, haben in ihrer

neuesten Studie diese Frage beantwortet. Indem sie die Interaktions-Netzwerke von MLL-Fusions-Komplexen untersuchten, gelang es ihnen, gemeinsame molekulare Mechanismen nachzuweisen, die für die Krebsentstehung ausschlaggebend sind. Ihre Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht (DOI: 10.1038/s41467-018-04329-y).

Für ihre Studie charakterisierten die WissenschaftlerInnen, mit CeMM PhD-Studentin Anna Skucha als Erstautorin, die gesamten Proteinkomplexe von sieben verschiedenen MLL-Fusionsproteinen im Detail. Dabei stellte sich heraus, dass 128 Proteine allen Komplexen gemein waren. In weiteren Experimenten, die in Kollaboration mit dem Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie und der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurden, konnten die WissenschaftlerInnen schließlich ein Protein als kritischen Effektor identifizieren: Die Methyltransferase SETD2. Durch moderne genomische Techniken wie CRISPR/Cas9-vermittelte Genom-Editierung wiesen die ForscherInnen nach, dass das Ausschalten von SETD2 zur Anhäufung von DNA-Schäden und schließlich zum Tod der AML-Zellen führte. Darüber hinaus machte der Verlust von SETD2 die Krebszellen äußerst empfindlich auf Pinometostat, ein Wirkstoff der sich derzeit in der klinischen Entwicklungsphase für eine Therapie gegen Leukämiepatienten mit MLL-Fusionen befindet. Diese Experimente könnten den Weg zu einer effektiveren Therapie durch eine Kombination verschiedener Präparate ebnen.

„Die Daten zeigen, wie effektiv die Kombination aus genomischen und proteomischen Analysen ist, um Effektoren, die in der Entwicklung von AML eine Rolle spielen, zu entdecken“, erklärt Florian Grebien, einer der Letztautor der Studie. „Unsere Ergebnisse haben eine neue Rolle von SETD2 aufgeklärt: Es ist entscheidend für die genomische Stabilität während der Entstehung und dem Fortschreiten von AML mit MLL-Fusionsproteinen. Die Studie hilft bei der Aufklärung der molekularen Mechanismen dieser aggressiven Krebserkrankung und wird hoffentlich in Zukunft auch zu einer effektiveren Therapie beitragen.“

Bilder im Anhang: AML Zelllinien, die MLL-Fusionsproteine exprimieren, gefärbt mit Giesma Färbelösung. Kernsegmentation und erhöhte Granularität sind durch die terminale myeloide Reifung der Zellen verursacht, die durch einen shRNA -vermittelten SETD2-Knockdown ausgelöst wurde. © CeMM/Anna Skucha

Die Studie „MLL-fusion-driven leukemia requires SETD2 to safeguard genomic integrity“ erschien in der Zeitschrift *Nature Communications* am 18. Mai 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-04329-y

Autoren: Anna Skucha, Jessica Ebner, Johannes Schmöllerl, Mareike Roth, Thomas Eder, Adrián César-Razquin, Alexey Stukalov, Sarah Vittori, Matthias Muhar, Bin Lu, Martin

Aichinger, Julian Jude , André C. Müller, Balázs Gyórfy, Christopher R. Vakoc, Peter Valent, Keiryn L. Bennett, Johannes Zuber*, Giulio Superti-Furga* und Florian Grebien*.

Förderung: Die Studie wurde von der Europäischen Kommission, dem Europäischen Forschungsrat (ERC), dem FWF der Wissenschaftsfonds, der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft FFG, dem National Institutes of Health (NIH), dem National Research, Development and Innovation Office Ungarn und Boehringer Ingelheim gefördert.

Florian Grebien promovierte bei Ernst Müllner an der Medizinischen Universität Wien und bei Hartmut Beug vom Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien. Nach seiner Postdoc-Forschung im Team von Giulio Superti-Furga am Forschungszentrum für Molekulare Medizin (CeMM) der ÖAW in Wien, etablierte er 2014 ein unabhängiges Forscherteam am Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung (LBI CR). Im Januar 2018 wurde er zum Professor und Leiter des Instituts für Medizinische Biochemie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien ernannt. Florian Grebiens Forschung wird durch das Start-Stipendium "ONCOMECHAML" des European Research Council (ERC) gefördert. Florian Grebiens Forschung konzentriert sich auf die akute myeloische Leukämie (AML), eine Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen, der sich im Knochenmark ansammelt und die Produktion normaler Blutzellen stört. Das Labor von Florian Grebien will durch die Entwicklung und Verwendung von neuen Technologien dazu beitragen, die molekularen Mechanismen der Leukämie-Entstehung besser zu verstehen.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter der wissenschaftlichen Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Instituts befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.
www.cemm.at

Für **Rückfragen** wenden Sie sich bitte an:

Mag. Wolfgang Däuble
Media Relations Manager

CeMM

Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3

1090 Vienna, Austria

Phone +43-1/40160-70 057

Fax +43-1/40160-970 000

wdaeuble@cemm.oeaw.ac.at

www.cemm.at