

Mutierter Genschalter Angriffspunkt für neue Behandlungsstrategien bei Blutkrebs

**UT: CeMM entschlüsselt die molekularen Auswirkungen von Mutationen des
Transkriptionsfaktors C/EBPa**

**(Wien, 2015 07 13) Rund vier von 100.000 Menschen erkranken jährlich an
Akuten Myeloischen Leukämie (AML), einer häufigen Form von Blutkrebs bei
Erwachsenen. Bei rund zehn Prozent der Betroffenen wird der Blutkrebs
durch mutationsbedingte Verkürzung eines Genschalters, des
Transkriptionsfaktors C/EBPa, ausgelöst, die zur Folge hat, dass Blutzellen
nicht reifen können. Der Forschungsgruppe von Giulio Superti-Furga,
Wissenschaftlicher Direktor des CeMM Forschungszentrums für Molekulare
Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, ist es nun
gelingen, die molekularen Mechanismen dieser Fehlsteuerung auf
molekularer Ebene zu entschlüsseln. Gleichzeitig konnten die
Wissenschaftler/innen in internationaler Zusammenarbeit einen Wirkstoff
identifizieren, der einen Grundstein für die Entwicklung neuer
Therapiestrategien bilden könnte. Die Ergebnisse der Studie wurden am 13.
Juli 2015 im renommierten Wissenschaftsmagazin Nature Chemical Biology
veröffentlicht.**

Zehn von hundert Patient/innen mit AML entwickeln eine verkürzte Form des
Transkriptionsfaktors C/EBPa, dem ein signifikantes Endstück fehlt. Dieses kurze, mutierte
Protein kann die Leukämie-Entwicklung auslösen, indem es die Differenzierung von
Blutzellen aus den Blutstammzellen hemmt. Durch die Untersuchung spezifischer
Interaktionspartner, der Leukämie-assoziierten, verkürzten Variante von C/EBPa konnte
Florian Grebien, Postdoctoral Fellow im Team von Giulio Superti-Furga und seit 2014
Teamleiter im Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung, auf molekularer Ebene neue
mechanistische Einblicke in die fehlgeleiteten, krebsauslösenden Steuerungsprozesse
gewinnen. Demnach entfaltet die verkürzte, leukämische C/EBPa Mutation ihre
krebsauslösende Wirkung durch eine selektive Interaktion mit dem Protein Wdr5, das als
Bestandteil von Histon-Methyltransferase Komplexen die Genaktivierung vorantreibt. Eine
genetische Inaktivierung von Wdr5 kann die Differenzierungsblockade in den

Blutstammzellen aufheben und die normale Reifung von Blutzellen in den C/EBPa-mutierten AML Zellen wiederherstellen.

In Kooperation mit dem Structural Genomics Consortium (SGC) Toronto konnten die Wissenschaftler/innen einen niedermolekularen Wirkstoff (englisch small molecules, dt. kleine Moleküle) identifizieren, der in der Lage ist, als Wdr5-Antagonist spezifische Protein-Protein-Interaktionen zu unterbinden. Dieser neue chemische Wirkstoff induziert Differenzierung in AML Zellen und inhibiert selektiv die Vermehrung von AML Zellen von Patienten mit C/EBPa-Mutationen. Der Einsatz von Wdr5-Antagonisten könnte, so die Ergebnisse der Studie, eine Strategie für die Entwicklung neuer Therapien für AML mit C/EBPa Mutationen sein, die das klinische Management von AML wesentlich verbessern könnten.

Florian Grebien, der vor kurzem einen ERC Starting Grant gewonnen hat, kommentiert dazu: „Die Arbeit umfasst sowohl die grundsätzliche Beschreibung der molekularen Maschine, also auch die Aufschlüsselung deren funktionellen Bedeutung im Krebs. Ausserdem beschreibt sie sogar die Identifizierung neuer Wirkstoffe mit eindeutiger, auf atomarer Ebene bestätigten Wirkungsweise. Früher hätte man mindestens 10 Jahre dafür gebraucht, diese Ergebnisse zusammenzutragen. Wir haben es in einer Studie geschafft. Wir sind sehr stolz.“ Superti-Furga fügt hinzu: „Es ist ein wunderbarer Fall von internationaler und interdisziplinärer Zusammenarbeit, die sowohl auf speziellen, in meinem Labor am CeMM und an der MedUni Wien aufgebauten Technologien zur Erforschung von Medikamenten, sowie auf unserem weltweiten wissenschaftlichen Netzwerk von Forscher/innen und Kliniker/innen aufbaut. Es entspricht unserer Vision zur Präzisionsmedizin“.

CeMM als Sprungbrett für Karrieren

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin. „Aus der Klinik für die Klinik“ – orientiert sich das CeMM unter der Leitung des Wissenschaftlichen Direktors Giulio Superti-Furga an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung mit klinischer Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen und Immunstörungen. Am CeMM arbeiten rund 140 Wissenschaftler/innen aus 37 Nationen. Eine wichtige Aufgabe des Institutes, das u.a. Österreich im Exzellenz-Netzwerk der Europäischen Life Science Institute „EU-Life“ repräsentiert, ist das Training junger Forscher/innen, die wie Florian Grebien, nach ihrer Station im CeMM vielfach in nationalen und internationalen Top-Karrieren reüssieren.

Über das Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung (LBI-CR)

Das LBI-CR konzentriert sich auf die Entwicklung neuer Mausmodelle für Krebserkrankungen und deren Analyse um neue Erkenntnisse über die Grundlagen von Krebserkrankungen zu erlangen. Das Institut forscht auf internationalem Niveau an den Grundlagen der Krebsentstehung mit modernsten genetischen Methoden. Forscher am LBI-CR verfolgen das Ziel wissenschaftliche Errungenschaften in neue therapeutische Ansätze zu übersetzen. Das LBI-CR führt seine Forschung in enger Zusammenarbeit mit seinen Partnern, dem Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie, der Medizinischen Universität Wien, der Veterinärmedizinischen Universität, der St. Anna Kinderkrebsforschung und der Firma TissueGnostics durch.

Florian Grebien forscht seit Januar 2014 als Gruppenleiter am Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung. Seine Gruppe arbeitet an der Erforschung molekularer Mechanismen, die der Entstehung von AML zugrunde liegen. Seit 2015 wird die Forschung in Grebiens Gruppe durch einen der begehrten ERC Starting Grants unterstützt.

Publikation

Florian Grebien, Masoud Vedadi, Matthäus Getlik, Roberto Giambruno, Amit Grover, Roberto Avellino, Anna Skucha, Sarah Vittori, Ekaterina Kuznetsova, David Smil, Dalia Barsyte-Lovejoy, Fengling, Gennadiy Poda, Matthieu Schapira, Hong Wu, Aiping Dong, Guillermo Senisterra, Alexey Stukalov, Kilian V M Huber, Andreas Schönegger, Richard Marcellus, Martin Bilban, Christoph Bock, Peter J Brown, Johannes Zuber, Keiryn L Bennett, Rima Al-awar, Ruud Delwel, Claus Nerlov, Cheryl H Arrowsmith and Giulio Superti-Furga. Pharmacological targeting of the Wdr5-MLL interaction in C/EBPα N-terminal leukemia. *Nature Chemical Biology*, doi:10.1038/nchembio.1859.

Förderungen

Das CeMM dankt folgenden Institutionen, die zur Finanzierung der Studie beigetragen haben: Österreichische Akademie der Wissenschaften, European Research Council, und FWF – Der Wissenschaftsfonds.

Rückfragen an:

Eva Schweng, PR Manager

Phone: +43-1-40160/70051

E-Mail: eschweng@cemm.at

Florian Grebien

Phone: +43-1-40160/71240

E-Mail: florian.grebien@lbicr.lbg.ac.at