

# Leukämie: Auslöser erforschen

Grazer WissenschaftlerInnen identifizieren neue mögliche Therapieoption der akuten myeloischen Leukämie

## Proteinverlust als Auslöser von Blutkrebs im Visier

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und wird überwiegend im höheren Lebensalter diagnostiziert. WissenschaftlerInnen an der Medizinischen Universität Graz beschäftigen sich intensiv mit der Erforschung von Entstehung und Therapie dieser Erkrankung. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass der Verlust des Proteins RKIP an der Entartung von Blutstammzellen mitwirkt. Durch Aufklärung der Mechanismen, die zu diesem RKIP Verlust führen, identifizieren die WissenschaftlerInnen nun eine neue Therapieoption im Kampf gegen die AML.

**Akute myeloische Leukämie: Blutbildendes System im Ungleichgewicht**

Unser Blut besteht aus unterschiedlichen Zellen, die im Zuge der Blutbildung aus Stammzellen im Knochenmark entstehen. Beim gesunden Menschen befindet sich der Prozess von Produktion und Erneuerung der Blutzellen im Gleichgewicht. Dieser Prozess kann jedoch auch außer Kontrolle geraten. Bösartige Erkrankungen, die das blutbildende System betreffen, werden als Leukämien bezeichnet, welche wiederum in chronische und akute Formen unterteilt werden. „Die akute myeloische Leukämie (AML) ist die häufigste akute Leukämie des Erwachsenenalters und entsteht durch eine bösartige Umwandlung blutbildender Stammzellen im Knochenmark“, fasst Assoz.-Prof. PD Dr. Armin Zebisch, Leiter der Research Unit „Signal transduction in myeloid malignancies“ an der Medizinischen Universität Graz, zusammen. In seiner vom FWF sowie der Leukämiehilfe Steiermark geförderten Forschung befasst er sich gemeinsam mit seiner Arbeitsgruppe unter anderem mit der pathologischen Veränderung von Signalübermittlungen bei Leukämien bzw. der Aufklärung der Entstehung der AML.

Wachstum und Teilung der blutbildenden Stammzellen werden von verschiedenen körpereigenen Signalen gesteuert. Dabei leiten Botenstoffe das Wachstums- oder Teilungssignal über mehrstufige Signalwege an den Zellkern bzw. das Zytoplasma weiter. „Die Signalwege werden je nach Bedarf an- und ausgeschaltet. Somit findet eine Signalübermittlung normalerweise nur statt, wenn die Zelle von außen stimuliert wird“, erklärt Armin Zebisch. Durch Veränderungen des Erbmateri als kann es vorkommen, dass der Signalpfad nicht mehr ausgeschaltet wird und sich die betroffenen Zellen ungebremst vermehren bzw. teilen, ohne sich dabei zu funktionstüchtigen Blutkörperchen zu entwickeln. Bei der AML breiten sich die entstehenden Zellen (Blasten) rasch im Knochenmark und Blut aus, was die Bildung gesunder Blutkörperchen verhindert und damit zum Tod der PatientInnen führt.

## Grazer Forschung: Wachstum von Tumorzellen bremsen

Durch die intensive Forschungsarbeit der letzten Jahrzehnte haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der AML bereits stark verbessert. Dennoch verläuft sie in vielen Fällen nach wie vor fatal, es gibt daher einen hohen Bedarf, die Forschung weiter voranzutreiben und potentielle neue Therapiemöglichkeiten zu erkunden. Unter den vielen Signalwegen die man bei der AML kennt, scheint der Aktivierung des RAS-MAPK/ERK Pfades besondere Bedeutung zuzukommen. Der Verlust von RKIP – ein Protein, welches diesen Pfad normalerweise hemmt – wird bei mehr als 20% aller PatientInnen mit AML beobachtet. In mehreren Vorarbeiten zeigten die Grazer ForscherInnen bereits, dass dieser RKIP Verlust tatsächlich an der malignen Entartung von Blutstammzellen mitwirkt.

Im Rahmen der aktuellen wissenschaftlichen Arbeit – Erstautor ist Dr. Stefan Hatzl, Doktorand der Doctoral School Molecular Medicine and Inflammation sowie Assistenzarzt an der Klinischen Abteilung für Hämatologie, Med Uni Graz – suchten die Grazer WissenschaftlerInnen nach Ursachen für den RKIP-Verlust und wurden bei der Expression von microRNAs fündig. „microRNAs sind kleinste RNA-Stücke, welche die Expression verschiedenster Gene regulieren“, erklärt Stefan Hatzl. Gemeinsam mit KooperationspartnerInnen aus Innsbruck, Wien, München und Rotterdam wurden mehr als 400 PatientInnen mit AML untersucht. Die Ergebnisse zeigten deutlich, dass der RKIP-Verlust mit der Überexpression einer spezifischen microRNA (miR-23a) korrelierte.

In Zellkulturen konnten die WissenschaftlerInnen nachweisen, dass eine künstliche Erhöhung von miR-23a in Leukämiezellen die RKIP Expression verminderte, wodurch die Tumorzellen stärker wuchsen. Im Gegensatz dazu konnte die RKIP Expression durch eine künstliche Blockade von miR-23a erhöht werden, was wiederum das Wachstum von Leukämiezellen verlangsamte. „Besonders interessant ist, dass dieser Mechanismus nicht nur für die AML zu gelten scheint“, so Stefan Hatzl. Die Forschungsgruppe untersuchte diesen Zusammenhang bei nahezu 4.500 PatientInnen in mehr als zehn verschiedenen Krebsarten, bei denen der Verlust von RKIP bereits beschrieben wurde. „Bei einem Großteil der Entitäten scheint die beschriebene miR-23a-RKIP Achse vorzuliegen“, so die beiden Wissenschaftler unisono.

In weiteren Studien versuchen die Grazer WissenschaftlerInnen nun die durch miR-23a Blockade erzielten Effekte auf das Wachstum von Leukämiezellen auch therapeutisch zu nutzen. Insbesondere wollen sie dabei die anti-leukämische Wirksamkeit der bei AML verwendeten Chemotherapeutika durch die künstliche Beeinflussung dieser miRNA optimieren.


### Weitere Informationen:

Assoz.-Prof. PD Dr. Armin Zebisch  
Klinische Abteilung für Hämatologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Medizinische Universität Graz  
Tel.: +43 316 385 80259

[armin.zebisch\(at\)medunigraz.at](mailto:armin.zebisch(at)medunigraz.at)

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/12/3644.long>

### Presse-Information





*Tuesday, 02. August 2016*