



24. Januar 2022

Forschung an schwer zu therapierendem Blutkrebs

Das Forschungsteam der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universität zu Lübeck ist der Ursache für schwer zu therapierendem Blutkrebs auf der Spur. Rund 611.000 € stellt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) für dieses Projekt mit einer Laufzeit von drei Jahren zur Verfügung. Die akute myeloische Leukämie ist eine der häufigsten Formen von bösartigem Blutkrebs, bei der bestimmte genetische Veränderungen mit einer ungünstigen Prognose einhergehen. Neue Erkenntnisse zu Mechanismen auf molekularer Ebene sollen verbesserte Therapiekonzepte für die akute myeloische Leukämie ermöglichen.

Die akuten myeloischen Leukämie (AML) ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems, bei der es zur unkontrollierten Vermehrung von Vorläuferzellen (myeloische Blasten) im Knochenmark kommt. Sie ist die häufigste Form der akuten Leukämie bei Erwachsenen, die unbehandelt schnell zum Tod führt. Die Diagnostik erfolgt nach morphologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Kriterien. Die AML ist dabei insbesondere durch verschiedene genetische Veränderungen gekennzeichnet, die sowohl für die Prognose als auch für die Therapieentscheidung eine wesentliche Rolle spielen. Ein Drittel der Patientinnen und Patienten weisen eine Mutation im FLT3-Gen auf. FLT3 ist ein Oberflächenrezeptor mit intrazellulärer Tyrosinkinase-Aktivität, der die Proliferation und Differenzierung myeloider Vorläuferzellen steuert. In der AML spielen Mutationen wie die interne Tandem-Duplikationen (FLT3-ITD) eine wichtige Rolle. Diese Mutationen führen zu einer Aktivierung von FLT3, was mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Der Einsatz von FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) ist Gegenstand mehrerer Studien, jedoch zeigte sich bisher nur ein begrenzter klinischer Erfolg dieser Therapieoption.

An der bislang unbekanntem Ursache der Resistenzen gegen FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitoren forscht die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Nikolas von Bubnoff, Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. In einer ersten Förderperiode konnte das Forschungsteam Mechanismen der FLT3-Kinase-unabhängigen Resistenz identifizieren. Eine Studie konnte erstmals nachweisen, dass die Resistenz gegen FLT3-Inhibitoren mit einer aktivierenden Mutation in einer weiteren Kinase, der Januskinase 1 (JAK1), assoziiert ist. Diese Resistenz konnte durch eine Kombination aus FLT3- und JAK-Inhibitoren durchbrochen werden ([Rummelt et al. Leukemia 2020](#)). In einer weiteren Studie mit mutierten Zelllinien konnte das Team zeigen, dass die JAK1-Mutation zu einer Aktivierung der IL-3 Rezeptor beta-Untereinheit



(IL3RB) führt. Interessanterweise führte auch FLT3-ITD selbst zu einer IL3RB Aktivierung, Dieser Befund zeigt die Bedeutung von IL3RB für die krank machende Wirkung von FLT3-ITD und erklärt, weshalb unter Behandlung mit FLT3 TKI die Aktivierung von IL3RB durch eine JAK1 Mutation eine Therapieresistenz herbeiführt. Eine Unterdrückung der IL3RB-Untereinheit hemmte das Leukämiewachstum und wirkte synergistisch mit FLT3-Inhibitoren ([Charlet et al. Leukemia 2021](#)).

Aufgrund dieser bedeutenden Erkenntnisse für eine potenzielle neue Therapieoption von prognostisch ungünstigen AML-Formen erhielt Prof. von Bubnoff zusammen mit Dr. Sivahari Prasad Gorantla nun die Förderzusage für drei Jahre von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit einer Fördersumme von rund 611.000 €.

„In diesem Forschungsantrag möchten wir den Mechanismus der FLT-ITD abhängigen IL3RB-Aktivierung aufklären und untersuchen, ob prognostisch ungünstige Formen von FLT3-ITD zu einer besonders starken Aktivierung von IL3RB führen“ erläutert Prof. von Bubnoff.

Im Fokus des Projektes steht die Charakterisierung der Bindung bekannter FLT3-ITD Varianten an die IL3RB-Untereinheit und deren prognostische Bedeutung für die FLT3-mutierte AML.

„Mit dem Nachweis der direkten Interaktion von FLT3-ITD und IL3RB haben wir einen neuen molekularen Angriffspunkt gefunden, um Hemmstoffe zu entwickeln, die diese Bindung gezielt unterbrechen. Diese Studie wird uns dabei helfen, neue Behandlungsmöglichkeiten für AML-Patientinnen und-Patienten mit problematischer FLT3 TKI Therapieresistenz zu entwickeln“ erklärt Sivahari Prasad Gorantla, der mit den DFG-Fördermitteln seine eigene Stelle finanziert.

Basierend auf den Ergebnissen sollen Peptide zur therapeutischen Blockade der IL3RB-abhängigen FLT3-ITD Aktivierung entwickelt und getestet werden. Durch neue Kombinationstherapien aus FLT3-Inhibitoren und IL3RB-blockierenden Peptidomimetika könnte so eine neue Therapiemöglichkeit für den klinischen Einsatz bei dieser prognostisch ungünstigen Form von Blutkrebs geschaffen werden.

Kontakt: Prof. Dr. Nikolas von Bubnoff, Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Universitäres Cancer Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Tel.: 0451 500-44151, Email: Nikolas.vonBubnoff@uksh.de

Projektbeschreibung der DFG: <https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/386260575>