



Pressemitteilung, 15. September 2020

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

menzfeld@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

 @MPI_Biochem

Neuer Therapieansatz gegen Leukämien

Peter Krenn aus der Abteilung für Molekulare Medizin (Direktor Reinhard Fässler) am Max-Planck-Institut für Biochemie hat einen neuen Weg gefunden, leukämische Stammzellen anzugreifen.

Blut - der Saft des Lebens

Blut versorgt komplexe Organismen mit Nährstoffen, transportiert Stoffwechselprodukte oder Botenstoffe. Zelluläre Bestandteile des Blutes sind die für den Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport verantwortlichen roten Blutkörperchen, die für die Blutgerinnung verantwortlichen Blutplättchen, sowie die für die Immunabwehr verantwortlichen weißen Blutkörperchen. Da jede dieser Blutzellen nur eine begrenzte Lebensdauer aufweist, und verloren gehen bei Blutungen oder verbraucht werden während Infektionen, werden diese bei Bedarf in kontrollierter Weise ersetzt. Dieser Nachschub an Blutzellen wird durch die sogenannten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark gewährleistet. Diese Zellen sind in der Lage, sich in jede Art von Blutzelle weiter zu entwickeln.

Chronische myeloische Leukämie

Bei chronischen myeloischen Leukämie ist die hämatopoetische Stammzelle genetisch verändert, da Teile vom Chromosom 9 und 22 vertauscht sind. Dadurch treffen Genbausteine aufeinander, die sonst nicht in Kontakt stehen würden. Auf dem falsch zusammengesetzten Chromosom befindet sich die Bauanleitung für das sogenannte Krebsgen BCR-ABL. Dies verursacht ein egoistisches Verhalten der leukämischen Stammzelle: Sie teilt und vermehrt sich drastisch auf Kosten der gesunden Blutzellen.

Ohne Kindlin-3 keine Leukämie

Eine leukämische Stammzelle schafft sich in ihrer Umgebung Bedingungen, die ihr Überleben und Vermehren sichern. Um in dieser tumorfördernden Nische zu verbleiben, hält sich die leukämische Stammzelle mittels sogenannter Integrine an einem Gerüst aus extrazellulären Proteinen, der sogenannten extrazellulären Matrix, und an benachbarten Zellen fest. In der leukämischen Stammzelle wird die Aktivität und Funktion der Integrine über das intrazelluläre Protein Kindlin gewährleistet.

Peter Krenn, Erstautor der Studie, erklärt: „Die Isoform Kindlin-3 wird nur von Blutzellen genutzt. Mäuse mit leukämischen Stammzellen ohne Kindlin-3 entwickeln keine Leukämie. Ohne Kindlin-3 und aktive Integrine können sich die leukämischen Stammzellen nicht an ihre Umgebung festhalten und werden vom Knochenmark ins Blut abgegeben. Da sie sich auch nicht an anderer Stelle wieder einnisten können,





verbleiben sie im Blut. Dort fehlt den leukämischen Stammzellen die dringend benötigte Unterstützung und sie sterben.“

Neuer Therapieansatz: Kindlin-3 und CTLA-4

Die neue Erkenntnis, dass die leukämische Stammzelle auf der Zelloberfläche CTLA-4 exprimiert, eine gesunde Blutstammzelle jedoch nicht, erlaubt es nun den Forschern, eine krankhafte von einer gesunden Blutstammzelle zu unterscheiden. Den CTLA-4-Rezeptor nutzen die Wissenschaftler als Shuttle in die Zelle. Peter Krenn erklärt: „CTLA-4 befindet sich immer nur für kurze Zeit an der Zelloberfläche und wird sehr schnell wieder in die Zelle zurück transportiert. Mittels Verknüpfung an eine CTLA-4-bindende RNA-Sequenz, ein sogenanntes Aptamer, können wir eine hemmende siRNA in die Zelle einzuschleusen, die eine Produktion von Kindlin-3 verhindert. Dies hat zur Folge, dass die leukämische Stammzelle ohne Kindlin-3 aus dem Knochenmark gespült wird und die Leukämie ihren Ursprung und Antrieb verliert.“

Peter Krenn fasst zusammen: „In unserer aktuellen Studie haben wir einen komplett neuen therapeutischen Ansatz entwickelt, um die chronische myeloische Leukämie in Mäusen zu behandeln. Das Prinzip der Therapie ist jedoch universell gültig. Die gehemmte Kindlin-3 Produktion verhindert, dass sich die Krebszellen mittels Integrinen in tumorfördernder Nischen festsetzen können. Ich gehe davon aus, dass mit dieser Methode auch bei weiteren Leukämiearten das Einnisten der Krebszellen verhindert wird und diese Krankheiten somit sehr viel behandelbarer werden könnten.“

Originalpublikation:

P. W. Krenn, S. Koschmieder, R. Fässler: Kindlin-3 loss curbs chronic myeloid leukemia in mice by mobilizing leukemic stem cells from protective bone marrow niches, PNAS first published September 14, 2020
<https://doi.org/10.1073/pnas.2009078117>





Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiologie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). <http://www.biochem.mpg.de>

Kontakt:

Dr. Peter Krenn
Abteilung Molekulare Medizin
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Email: krenn@biochem.mpg.de
<https://www.biochem.mpg.de/faessler>

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
Email: pr@biochem.mpg.de

