

Forschungspreis der Hamburger Krebsgesellschaft 2014

Zusammenfassung 1. Preisarbeit

Prof. Dr. med. Martin A. Horstmann
Forschungsinstitut Kinderkrebszentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
horstmann@uke.de

Aberrant ZNF423 impedes B cell differentiation and is linked to adverse outcome of ETV6-RUNX1 negative B precursor acute lymphoblastic leukemia.

Epigenetischer Fehler stoppt Zellreifung

Nicht das Gen ist fehlerhaft: Es hat nur seine Markierung verloren, wird fälschlicherweise abgelesen und trägt so zur Entstehung akuter lymphatischer Leukämien (ALL) bei Kindern bei. Das ist, stark verkürzt, das Ergebnis der Studie, die Wissenschaftler des Forschungsinstituts Kinderkrebs-Zentrum Hamburg in der renommierten Fachzeitschrift „The Journal of Experimental Medicine (JEM)“ veröffentlicht haben (1). Die ALL ist nicht, wie bisher angenommen, ausschließlich eine genetische Erkrankung. Damit aus einer gesunden Zelle eine Leukämie wird, spielen vielmehr auch epigenetische Veränderungen, das heißt chemische Veränderungen an der Gensequenz und seiner Verpackung eine wesentliche Rolle.

Grundsätzlich ist bei akuten lymphatischen Leukämien die Reifung bestimmter weißer Blutkörperchen – der B-Zellen oder B-Lymphozyten – gestört. Die Folge: Unter Verlust der Selbstkontrolle vermehren sich die unreifen Vorläuferzellen ungebremst und überschwemmen schließlich das Blut. Der Ablauf dieser Zellreifung wird durch spezielle Proteine – Transkriptionsfaktoren genannt – reguliert. Im Zentrum des identifizierten Mechanismus steht das so genannte ZNF423-Gen, dessen DNA-Sequenz in Leukämiezellen weniger methyliert ist. Dadurch liegt das Gen quasi offen, ein Transkriptionsfaktor könne andocken und das ZNF423-Gen aktivieren. Das dadurch übermäßig produzierte Protein ZNF423 blockiert schließlich den Reifungsfaktor EBF1, wodurch die Reifung der B-Zellen gebremst wird. Die neuartige Beobachtung könnte ein wichtiger Schlüssel für eine sogenannte Differenzierungstherapie sein. Eine gezielte Hemmung von ZNF423 in Leukämien könnte die blockierte Zellreifung möglicherweise lösen und die Leukämiezellen zum Absterben zwingen.

Patienten mit einem hohen ZNF423-Spiegel neigen nach einer zunächst erfolgreichen Chemotherapie häufiger zu Rückfällen. Innovative, gleichwohl ungezielte epigenetische Therapieverfahren mit Substanzen aus der Wirkstoffgruppe der DNA-Methylierungs-Hemmer können bei Patienten mit niedrigem ZNF423-Spiegel möglicherweise die Heilungschancen verschlechtern, da sie ZNF423 aktivieren. Um in Zukunft abschätzen zu können, wie Patienten auf epigenetische Medikamente reagieren, sollte ein epigenetisches Profil jeder akuten Leukämie erstellt werden, um gezielter behandeln zu können.

(1) Harder et al. Aberrant ZNF-423 impedes B cell differentiation and is linked to adverse outcome of ETV6-RUNX1 negative B precursor acute lymphoblastic leukemia. J Exp Med jem.20130497. Published September 30, 2013, doi:10.1084/jem.20130497