

Zusammenfassung

Therapeutische Evaluation einer GLI-Blockade in der akuten myeloischen Leukämie

Trotz Verbesserungen in der Chemo-Therapie bleiben die Überlebensraten von Patient:innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) gering. Das ist dadurch zu erklären, dass die Krankheit innerhalb weniger Monate bis Jahre wieder aufflammt, was häufig mit einem tödlichen Verlauf einhergeht. Ursächlich für die hohen Rückfallquoten sind so genannte leukämie-initiiierende Zellen, welche durch die Mikroumgebung in der Knochenmark-Nische vor Chemotherapie geschützt sind und das erneute Aufflammen der Leukämie verursachen. Es werden dringend neue Therapieansätze benötigt, die auch diese leukämie-initiiierenden Zellen eliminieren können, um eine Heilung der AML-Patient:innen zu erreichen.

Im Fokus des geplanten Projektes steht die Hedgehog-Signalkaskade, welche eine wichtige Rolle in der Stammzellbiologie spielt. In umfangreichen Studien konnte die Arbeitsgruppe Akute Leukämien zeigen, dass die Hedgehog-Signalkaskade und vor allem die GLI-Transkriptionsfaktoren, die am Ende der Signalkaskade stehen, relevant sind für die biologischen Mechanismen hinter der AML. In weiteren Vorarbeiten konnte zudem nachgewiesen werden, dass das Medikament Mebendazol (MBZ), was bisher nur bei Wurmerkrankungen verwendet wird, diesen Signalweg blockiert. In einer aktuell laufenden klinischen Studie wird dieses Medikament in Kombination mit der klassischen Chemotherapie an AML-Patient:innen getestet. Im Fokus dieses Projektes steht eine funktionelle Untersuchung von Proben aus dieser klinischen Studie, mit dem Ziel, einen noch tieferen Einblick in zugrundeliegende molekulare Mechanismen der GLI-Signalkaskade in der AML zu erlangen. Darüber hinaus sollen weitere Therapeutika als mögliche Kandidaten für eine optimierte Kombinationstherapie evaluiert werden.