

### **Spezieller Transkriptionsfaktor und seine Zielgene als wichtiger Ansatzpunkt für Therapie bei seltener Blutkrebsart identifiziert**

(Wien, 22-09-2021) Das anaplastisch-großzellige Lymphom (ALCL) ist eine Blutkrebsart, die vorwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt. Ein internationales Forschungsteam unter maßgeblicher Beteiligung der MedUni Wien konnte nun zeigen, dass der Transkriptionsfaktor BATF3 und seine Zielgene eine Schlüsselrolle beim Wachstum der Tumorzellen einnehmen. Die Erkenntnisse der Studie, die aktuell im renommierten Journal Nature Communications veröffentlicht wurde, können als Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapien genutzt werden.

Das maligne Lymphom ist die häufigste Form von Lymphdrüsenkrebs und entsteht, wenn sich die zum Immunsystem gehörigen Lymphozyten unkontrolliert teilen. Man unterscheidet zwischen dem Hodgkin Lymphom (HL) und den Non-Hodgkin Lymphomen, zu denen auch das seltenere anaplastisch-großzellige Lymphom (ALCL) gehört. Das ALCL ist ein malignes T-Zell-Lymphom, von dem vor allem Kinder und junge Erwachsene betroffen sind. Als Standardtherapie wird eine Chemotherapie angewandt, jedoch treten häufig Rückfälle auf.

#### **BATF3 als Schlüssel-Transkriptionsfaktor für die Signalübertragung bei ALCL**

Eine Forschungsgruppe der MedUni Wien rund um Olaf Merkel vom Klinischen Institut für Pathologie und Lukas Kenner vom Klinischen Institut für Pathologie bzw. der Veterinärmedizinischen Universität Wien in Kooperation mit der Forschungsgruppe von Stephan Mathas vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie des Experimental and Clinical Research Center (ECRC) von MDC und Charité untersuchte nun die Rolle des Transkriptionsfaktors BATF3 bei ALCL. Dessen Ausschaltung in ALCL-Tumorzellen hatte einen enormen Effekt auf das Zellwachstum, was darauf hindeutet, dass es sich um ein wichtiges Protein bei dieser Krankheit handelt. Das Interesse der ForscherInnen an BATF3 war durch diesen Befund und durch die hochgradig krankheitsspezifische Expression von BATF3 geweckt worden.

#### **Super-Enhancer-Region entdeckt**

Unter anderem bereits in früheren Kooperationsprojekten hatte die Gruppe um Stephan Mathas zeigen können, dass die AP-1-Familie von Transkriptionsfaktoren, darunter JUNB, cJUN und auch BATF3, beim ALCL stark exprimiert wird. Angesichts der Bedeutung von BATF3 für die Krankheit und seiner hohen Expression gingen die ForscherInnen davon aus, dass es sich in einer sogenannten Super-Enhancer-Region des Genoms befinden könnte.



Super-Enhancer sind Bereiche im Genom, die von zentraler Bedeutung für die Genregulation und Zellidentität sind. Die zusammen mit dem Labor von Tom Look in Boston durchgeführte genomweite Analyse der H3K27-Histonacetylierung bestätigte, dass BATF3 in allen analysierten Zelllinien, aber auch in primären ALCL-PatientInnenproben tatsächlich in einer Super-Enhancer-Region angesiedelt ist.

Darüber hinaus führten die ForscherInnen auch einen genomweiten Bindungstest für BATF3 durch, einen BATF3 ChIP, und stellten fest, dass BATF3 an seinen eigenen Promotor bindet und so eine positive Rückkopplungsschleife erzeugt. „Als wir die Gene beobachteten, deren Expression durch einen BATF3-Knockout verändert wurde, zeigten sich darunter mit am auffälligsten die Gene des IL-2R-Systems“, erklärt Olaf Merkel, „das veranlasste uns, die Mitglieder des trimeren IL-2-Rezeptors im Hinblick auf Expression und Funktion genau zu untersuchen.“

Die ForscherInnen stellten fest, dass alle drei Untereinheiten des IL-2R-Komplexes bei ALCL stark aktiviert werden und dass IL-2Ralpha und -beta direkte Ziele von BATF3 sind. „IL-2 ist das wichtigste Interleukin, das nach der Aktivierung von T-Zellen freigesetzt wird“, erklärt Merkel, „und wir konnten zeigen, dass IL-2 das Wachstum der ALCL-Tumorzellen fördert. Die Ansicht, dass IL-2 eine essentielle Funktion für das ALCL-Wachstum hat, wird durch die hohe Aktivierung aller drei IL-2-Rezeptor-Untereinheiten bei mehr als 80 Prozent der ALCL-PatientInnen gestützt, was zusammen mit den funktionellen Analysen auf die hohe Bedeutung der IL-2-Signalübertragung in der ALCL hindeutet.“ Ein weiteres, eng verwandtes Zytokin, von dem bekannt ist, dass es zwei Untereinheiten mit dem IL-2-Rezeptor teilt, ist IL-15. Die Forscher konnten auch hier einen wachstumsfördernden Effekt auf die ALCL-Zellen zeigen.

Mit Hinblick auf einen möglichen Therapieansatz untersuchten die Forscher den Effekt eines Antikörpers, der gegen eine IL-2-Rezeptor-Untereinheit gerichtet ist und an ein Zellgift gekoppelt ist, gegen ALCL-Zellen. Bereits eine einmalige Gabe dieses Antikörper-Zellgifts vermindert massiv das Tumorwachstum von ALCL-Zellen im Tiermodell, was die Grundlage für klinische Studien im Menschen sein könnte. Die Erkenntnisse der aktuellen Publikation tragen zum Verständnis der Entstehung und des Wachstums des anaplastisch-großzelligen Lymphoms bei und sollen in weiterer Folge zur Entwicklung von wirksamen Therapien beitragen.



Die Studie wurde aus Mitteln des Horizon 2020 Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN) der Europäischen Union für ein Projekt mit dem Titel "ALKATRAS" - ALK Activation as a target of TRAnslational Science gefördert.

**Service: Nature Communications**

Super-enhancer-based identification of a BATF3/ IL-2R-module reveals vulnerabilities in anaplastic large cell lymphoma

Huan-Chang Liang, Mariantonia Costanza, Nicole Prutsch, Mark Zimmerman, Elisabeth Gurnhofer, Ivonne A. Montes-Mojarro, Brian J. Abraham, Nina Prokoph, Stefan Stoiber, Simone Tangermann, Cosimo Lobello, Jan Oppelt, Ioannis Anagnostopoulos, Thomas Hielscher, Shahid Pervez, Wolfram Klapper, Francesca Zammarchi, Daniel-Adriano Silva, K. Christopher Garcia, David Baker, Martin Janz, Nikolai Schleussner, Falko Fend, Šárka Pospíšilová<sup>2</sup>, Andrea Janiková, Jacqueline Wallwitz, Dagmar Stoiber, Ingrid Simonitsch-Klupp, Lorenzo Cerroni, Stefano Pileri, Laurence de Leval, David Sibon, Virginie Fataccioli, Philippe Gaulard, Chalid Assaf, Fabian Knörr, Christine Damm-Welk, Wilhelm Woessmann, Suzanne D. Turner, A. Thomas Look, Stephan Mathas, Lukas Kenner, Olaf Merkel

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-25379-9>

**Rückfragen bitte an:**

Mag. Johannes Angerer  
**Leiter Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160-11501  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

Mag. Thorsten Medwedeff  
**Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160-11505  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

**Medizinische Universität Wien – Kurzprofil**

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 6.000 MitarbeiterInnen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.