



Pressemeldung

Durchbruch in der Langerhans-Zell-Histiozytose-Forschung: Stammzellmodell eröffnet neue Therapiemöglichkeiten

(Wien, 16.12.2024) **Wissenschaftler*innen der St. Anna Kinderkrebsforschung haben einen Meilenstein in der Erforschung der seltenen und komplexen Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) erreicht. Dank eines innovativen Modells auf Basis induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSCs) konnten die Mechanismen der Krankheit erstmals umfassend untersucht werden. Die bahnbrechenden Ergebnisse wurden im Fachjournal *Blood* veröffentlicht und geben Hoffnung auf neue Behandlungsstrategien für Betroffene.**

Die Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) ist eine seltene und komplexe Erkrankung des blutbildenden Systems, die eine enorme Bandbreite an Symptomen aufweist. Sie reichen von selbstheilenden Veränderungen bis hin zu tumorartigen Läsionen in mehreren Organen, systemischen Entzündungen und fortschreitender Neurodegeneration. Mangels geeigneter Modelle war die Erforschung der Krankheitsmechanismen bislang stark eingeschränkt.

Eine wegweisende neue Studie, die in der Fachzeitschrift *Blood* veröffentlicht wurde, liefert nun entscheidende Einblicke in die Mechanismen der LCH und mögliche Behandlungsstrategien. Ein Team unter der Leitung von Caroline Hutter, Forschungsgruppenleiterin an der St. Anna Kinderkrebsforschung, Ärztliche Leiterin des St. Anna Kinderspitals und Professorin für Kinderonkologie an der MedUni Wien, ist es nun gelungen, ein In-vitro-Modell der LCH zu entwickeln. Durch den Einsatz eines innovativen, im Labor entwickelten Modells auf Basis von induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSCs) kann auf Tierversuche verzichtet werden.

Innovatives Stammzellmodell als Durchbruch in der Forschung

Um das Modell zu entwickeln, haben die Wissenschaftler*innen im Labor die sogenannte BRAFV600E-Mutation – die häufigste genetische Veränderung bei LCH – in menschliche Stammzellen eingeführt. Diese Mutation löst Veränderungen in der Zellentwicklung aus und führt dazu, dass sich die Zellen ähnlich verhalten wie bei LCH-typischen Gewebeschäden.

„Unsere Forschung verdeutlicht, wie die BRAFV600E-Mutation wesentliche Merkmale der LCH, darunter entzündlicher Reaktionen und neurodegenerativer Schäden, hervorruft“, so Caroline Hutter. „Das iPSC-Modell schließt eine entscheidende Lücke in der LCH-Forschung und erlaubt uns, die molekularen Mechanismen des Krankheitsverlaufs in verschiedenen Zelltypen zu analysieren.“, sagt Co-Seniorautor Sebastian Eder, klinischer Wissenschaftler und Kinderonkologe am St. Anna Kinderspital.

Von Vorläuferzellen zu krankhaften Gewebeschäden

Die Forscher*innen konnten mit ihrem Modell zeigen, dass die BRAFV600E-Mutation tiefgreifende Veränderungen während der Blutbildung auslöst. Dabei beeinflusst sie die Art und Weise, wie bestimmte Gene in den Zellen abgelesen und genutzt werden – ein Prozess, der als Transkriptionsregulation bezeichnet wird. Diese Veränderungen führen dazu, dass sich bestimmte Vorläuferzellen im Blut so entwickeln, dass sie den Zellen ähneln, die bei LCH-Patient*innen in den erkrankten Geweben gefunden werden.

Molekulare Schäden rückgängig machen

Ein besonders wichtiger Durchbruch war der Nachweis, dass diese krankheitsbedingten Veränderungen reversibel sind. Durch den Einsatz von speziellen Medikamenten, den sogenannten MAPK-Weg-Inhibitoren



(MAPKi), konnten die molekularen Störungen in den Zellen rückgängig gemacht werden. Dies deutet darauf hin, dass solche Medikamente potenziell auch bei der Behandlung von LCH-Patient*innen hilfreich sein könnten.

Mutierte Mikroglia treiben Neurodegeneration voran: Neue Einblicke in LCH-Komplikationen

Das Team untersuchte ebenfalls das Zusammenspiel zwischen mutierten Mikroglia-Zellen (eine Art von Immunzellen im Gehirn) und Neuronen (den Nervenzellen) und zeigte, wie die BRAFV600E-Mutation Neurodegeneration antreibt. Dabei wurde deutlich, dass diese mutierten Mikroglia erhebliche Schäden an den Neuronen verursachen und gleichzeitig Stoffe freisetzen, die als Marker für Neurodegeneration gelten. „Die Neurodegeneration ist derzeit die schwerwiegendste Komplikation in der Behandlung der LCH“, sagt Raphaela Schwentner, Co-Erstautorin der Studie. „Mit diesem System können wir die Interaktion zwischen verschiedenen Zelltypen, wie den sonst schwer zu untersuchenden Neuronen, erforschen und hoffentlich neue Therapieansätze entwickeln.“

Diese Studie stellt einen bedeutenden Fortschritt im Verständnis der LCH dar und bietet neue Hoffnung für Patient*innen mit schweren und therapieresistenten Formen der Krankheit. Durch die Anwendung modernster Stammzelltechnologie haben die Forscher*innen ein vielseitiges Werkzeug für mechanistische Studien und die Wirkstoffentwicklung geschaffen. „Unser Modell zeigt die Vielseitigkeit von iPSCs in translationaler Forschung“, sagt Giulio Abagnale, Co-Erstautor der Studie. „Wir hoffen, durch unsere Arbeit, das Leben von Patient*innen mit LCH und ihren Familien zu verbessern.“

Publikation:

Abagnale G*, Schwentner R*, Ben Soussia-Weiss P, van Midden W, Sturtzel C, Pötschger U, Rados M, Taschner-Mandl S, Simonitsch-Klupp I, Hafemeister C, Halbritter F, Distel M, Eder SK#, Hutter C#. [BRAFV600E induces key features of LCH in iPSCs with cell type-specific phenotypes and drug responses](#). *Blood*. 2024 Dec 4: blood.2024026066.

doi: 10.1182/blood.2024026066.

(*Co-Erstautoren, #Co-korrespondierende Autoren)

Förderung:

Die Studie wurde unterstützt durch den Österreichischen Wissenschaftsfonds FWF, die Histiocytosis Association sowie weitere europäische und österreichische Förderorganisationen.

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute, St. Anna CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien für die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und zu verbessern. Unter Einbeziehung der spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen arbeiten engagierte Forschungsgruppen auf den Gebieten Tumorgenomik und -epigenomik, Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioinformatik und klinische Forschung gemeinsam daran, neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärzt*innen in Einklang zu bringen und das Wohlergehen der jungen Patient*innen nachhaltig zu verbessern.

www.kinderkrebsforschung.at

Über das St. Anna Kinderspital

Das St. Anna Kinderspital hat sich seit seiner Gründung im Jahr 1837 zu einer Einrichtung entwickelt, die in der Kinder- und Jugendheilkunde modernste medizinische Versorgung anbietet. Neben seiner Leistung als allgemeines Kinderkrankenhaus hat sich das St. Anna Kinderspital österreichweit und international einen hervorragenden Ruf als Zentrum zur Behandlung kindlicher Blut- und Tumorerkrankungen (Krebserkrankungen)



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



schaffen können. Die St. Anna Kinderspital GmbH ist ein Tochterunternehmen des Österreichischen Roten Kreuzes, Landesverband Wien, eine eigenständige, an das AKH Wien angebundene Krankenanstalt und gleichzeitig Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie und pädiatrische Hämato-Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. www.stanna.at

Über die Medizinische Universität Wien

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.600 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.500 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, zwölf medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum. Weitere Informationen: www.meduniwien.ac.at

Rückfragehinweis:

Lisa Huto

St. Anna Children's Cancer Research Institute - CCRI

1090 Vienna, Zimmermannplatz 10

M: +43 664 5477295

E: lisa.huto@kinderkrebsforschung.at