

Enzym als wichtiger Tumorchemmer bei T-Zell-Lymphomen identifiziert HDAC1 zeigt schützende Funktion gegen Tumorstadium

(Wien, 15-05-2025) Lymphome zählen zur Gruppe der malignen Erkrankungen des Immunsystems und betreffen hauptsächlich die Organe des lymphatischen Systems. Das anaplastische großzellige Lymphom (ALCL) gehört zur Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome und stellt eine seltene, jedoch aggressive Form eines T-Zell-Lymphoms dar, das zumeist bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt. Forschungsteams der Medizinischen Universität Wien am Comprehensive Cancer Center von MedUni Wien und AKH Wien konnten nun in Zusammenarbeit unter anderem mit dem European Institute of Oncology (Turin, IT), dem Boston Children's Hospital and Harvard Medical School (US) und der University of Cambridge (UK) die Funktion epigenetischer Veränderungen bei der Entstehung dieser Krebserkrankung belegen. Die Studie ist in der Fachzeitschrift *Leukemia* erschienen.

Epigenetische Prozesse, wie zum Beispiel Veränderungen der DNA-Methylierung oder der Chromatin-Struktur, sind maßgeblich an der Entstehung unterschiedlicher Krebserkrankungen beteiligt, und Mutationen epigenetischer Faktoren zählen zu den häufigsten genetischen Veränderungen in Tumoren. Inhibitoren, die auf epigenetische Enzyme abzielen, sind bereits in der klinischen Anwendung und zeigen speziell bei Lymphomkrankungen eine vielversprechende Wirkung.

Blockade verzögert Lymphomentwicklung

In der aktuellen Studie konnten die Forschungsteams unter der Leitung von Gerda Egger und Erstautorin Maša Zrimšek, beide Klinisches Institut für Pathologie, die Rolle von Histondeazetylasen (HDACs) bei der ALCL-Lymphomentstehung entschlüsseln. HDACs sind Enzyme, die die Genaktivität regulieren und als Zielstruktur für moderne Krebstherapien gelten. Im Mausmodell wurde der Einfluss des Wirkstoffs Entinostat untersucht, ein sogenannter HDAC-Hemmer, der derzeit in klinischer Erprobung ist. Die pharmakologische Blockade der HDAC-Aktivität konnte die Lymphomentwicklung stark verzögern oder in manchen Fällen sogar ganz verhindern. Auch bei Lymphomzellen von drei Patient:innen, die gegen frühere Therapien resistent waren, zeigte Entinostat eine effektive Wirkung.

Enzym zeigt schützende Funktion

Überraschenderweise beschleunigte hingegen die gezielte genetische Ausschaltung von HDAC1 in T-Zellen das Tumorstadium im Mausmodell deutlich – ein Hinweis auf eine bislang unterschätzte schützende Funktion des Enzyms in bestimmten Krankheitsstadien. Molekulare Analysen zeigten, dass der Verlust von HDAC1 die Verpackung des Erbguts und die Genaktivität in T-Zellen tiefgreifend verändert und insbesondere Signalwege wie PDGFRB-

STAT5 oder T-Zell-Rezeptor-assoziierte Mechanismen verstärkt. Diese Veränderungen stehen im Verdacht, die Entstehung und Ausbreitung der Lymphome zu fördern.

„Obwohl die Heilungschancen beim ALK-positiven ALCL aufgrund spezifischer Behandlungen sehr gut sind, kommt es häufig zu Therapieresistenzen und zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten sind daher dringend notwendig. Die vorliegenden Ergebnisse geben Hoffnung für den Einsatz von HDAC-Hemmern als zusätzliche Therapieoption in der nahen Zukunft“, so Studienleiterin Gerda Egger von der Medizinischen Universität Wien.

Die Ergebnisse entstanden unter Zusammenarbeit mit Teams der MedUni Wien (Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie; Zentrum für Anatomie und Zellbiologie), dem European Institute of Oncology (Turin, IT), dem Boston Children's Hospital and Harvard Medical School (US) und der University of Cambridge (UK).

Hintergrund:

Anaplastische großzellige Lymphome sind seltene, aber aggressive T-Zell-Lymphome. Etwa 60–80 % der Fälle tragen eine Genfusion des ALK-Gens, die das Tumorwachstum antreibt. Histon-Deacetylasen (HDACs) sind Enzyme, die die Genaktivität regulieren und als Zielstruktur für moderne Krebstherapien gelten.

Publikation: Leukemia

HDAC1 acts as a tumor suppressor in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: implications for HDAC inhibitor therapy.

Maša Zrimšek, Kristina Draganić, Anna Malzer, Verena Doblmayr, Katarina Mišura, Rafael de Freitas E Silva, Jamie D Matthews, Fabio Iannelli, Sabrina Wohlhaupter, Carlos Uziel Pérez Malla, Heinz Fischer, Helga Schachner, Ana-Iris Schiefer, Raheleh Sheibani-Tezerji, Roberto Chiarle, Suzanne Dawn Turner, Wilfried Ellmeier, Christian Seiser, Gerda Egger.

<https://doi.org/10.1038/s41375-025-02584-9>

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160 11 501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Karin Fehringer, MBA, MSc
Leiterin Informationszentrum und PR
Universitätsklinikum AKH Wien
Wiener Gesundheitsverbund
Tel.: +43 1 404 00-12160
E-Mail: presse@akhwien.at
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
www.akhwien.at

Mag.^a Silke Horcicka

Kommunikation

Comprehensive Cancer Center Vienna

Tel.: +43 1 404 00-19400

E-Mail: pr@meduniwien.ac.at

Spitalgasse 23, 1090 Wien

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 8.600 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 medizinteoretischen 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.

AKH Wien – Kurzprofil

Im Universitätsklinikum AKH Wien des Wiener Gesundheitsverbundes werden jährlich rund 60.000 Patient:innen stationär betreut. Die Ambulanzen und Spezialambulanzen des AKH Wien werden zusätzlich etwa 1,1 Mio. Mal frequentiert. Gemeinsam mit den Ärzt:innen der MedUni Wien stehen für die Betreuung unserer Patient:innen rund 3.000 Krankenpflegepersonen, über 1.000 Angehörige der medizinischen, therapeutischen und diagnostischen Gesundheitsberufe und viele weitere Mitarbeiter:innen der verschiedensten Berufsgruppen zur Verfügung.

Comprehensive Cancer Center Vienna

Das Comprehensive Cancer Center (CCC) Wien der MedUni Wien und des AKH Wien vernetzt alle Berufsgruppen dieser beiden Institutionen, die Krebspatient:innen behandeln, Krebserkrankungen erforschen und in der Lehre bzw. der Ausbildung in diesem Bereich aktiv sind. (www.ccc.ac.at)