

Neue Erkenntnisse zu akuten Leukämien: Bestimmte Mutationen liefern Ansatzpunkte für gezieltere Therapien

Forschende des NCT Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben erstmals systematisch ermittelt, wie bestimmte Mutationen akute myeloische Leukämien fördern. Die Ergebnisse zeigen, warum sich IDH1- und IDH2-mutierte Leukämien trotz ähnlicher molekularer Mechanismen unterschiedlich entwickeln – und eröffnen neue Ansätze für Diagnostik und zielgerichtete Therapien. Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD), der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und der Thoraxklinik Heidelberg.

Mutationen in Genen der Enzyme IDH1 und IDH2 gelten seit Jahren als wichtige molekulare Veränderungen bei akuten Leukämien. Bislang wurde angenommen, dass Veränderungen in beiden Genen weitgehend ähnliche Krankheitsmechanismen auslösen. Forschende des Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben jetzt erstmals systematisch entschlüsselt, wie IDH1-Mutationen zur Entstehung von Erkrankungen der blutbildenden Zellen und akuten Leukämien beitragen. Damit liefern sie wichtige neue Erkenntnisse, um die Biologie IDH1-mutierter Leukämien zu verstehen und künftig deren Diagnostik sowie Therapie zu verbessern.

Die Forschenden konnten zeigen, dass sich Leukämien mit IDH1- und IDH2-Mutationen trotz vieler Gemeinsamkeiten deutlich unterscheiden. Entscheidend ist dabei, dass die beiden Gene in unterschiedlichen Zelltypen der Blutbildung aktiv sind und Mutationen ihre krankheitsfördernden Effekte deshalb in verschiedenen Blutvorläuferzellen entfalten. So ergab die Studie, dass IDH1-Mutationen sowohl im Tiermodell als auch in betroffenen Patienten gezielt die normale Reifung infektionsabwehrender weißer Blutkörperchen, sogenannter neutrophiler Granulozyten, blockieren. Infolgedessen entsteht bei Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutierter Leukämie ein charakteristischer Verlust dieser Zellen, welcher bei IDH2-mutierter Leukämie nicht beobachtet wird. Gleichzeitig konnten die Forschenden nachweisen, dass es zur Aufhebung der Reifungsblockade nicht ausreichte, nur das mutierte IDH1-Enzym pharmakologisch zu hemmen. Erst die Kombination mit einem Medikament zur Hemmung der DNA-Methylierung stellte die normale Reifung wieder her.

Daniel Lipka, Leiter der Sektion Translationale Krebsgenomik in der Abteilung Translationale Medizinische Onkologie am DKFZ und am NCT Heidelberg, ist Seniorautor der Studie. Er sagt: „Unsere Ergebnisse zeigen erstmals, warum IDH1- und IDH2-mutierte Leukämien unterschiedliche Erkrankungen sind und weshalb klinisch eingesetzte zielgerichtete Kombinationstherapien bei IDH1-mutierten Leukämien wirksam sein können.“

Die Erkenntnisse könnten insbesondere auch für Länder mit eingeschränktem Zugang zu moderner molekularer Diagnostik relevant sein. Da IDH1-mutierte Leukämien häufig mit deutlich erniedrigten Neutrophilenzahlen einhergehen, könnten Patientinnen und Patienten mit diesem Merkmal über eine einfache Blutuntersuchung identifiziert und gezielt auf entsprechende Mutationen untersucht werden. Dies würde eine ressourcenschonendere Diagnostik ermöglichen und betroffenen Patientinnen und Patienten den Zugang zu molekular zielgerichteten Therapien erleichtern.

Langfristig wollen die Forschenden nun weitere molekulare Prozesse untersuchen, die unabhängig von der eigentlichen Enzymaktivität der IDH1-Mutation zur Krankheitsentstehung beitragen. Daraus könnten neue Therapieansätze für frühe Vorstufen akuter Leukämien entstehen, die eine Krankheitsprogression verhindern helfen.

Publikation:

Mariam Hakobyan et. al. Mutant IDH1 blocks neutropoiesis by repressing myeloid progenitor programs; Blood; DOI: 10.1182/blood.2025031268

16.07.2026

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Weitere Informationen

- ▶ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
- ▶ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)