

Thomas Edlinger, BA

Öffentlichkeitsarbeit und Veranstaltungsmanagement  
Medizinische Universität Graz  
Neue Stiftingtalstraße 6  
8010 Graz  
thomas.edlinger@medunigraz.at

**Presseinformation  
zur sofortigen Veröffentlichung**

**Neue Therapieoptionen für bösartigen Blutkrebs entdeckt:  
Studie im Journal Leukemia erschienen**

Graz, 23. März 2023: Leukämie ist weniger eine spezifische Erkrankung, sondern vielmehr ein Überbegriff für eine Vielzahl an bösartigen Veränderungen im blutbildenden oder lymphatischen System des Körpers. Ebenso vielfältig wie die Krankheit selbst sind auch die Therapieformen. Eine Unterart der Leukämien ist die Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien (MPNs). Jedes Jahr werden pro 100 000 Einwohner nur ein bis zwei Fälle diagnostiziert, somit stellen MPNs eine äußerst seltene, chronische Form des Blutkrebses dar. An der Med Uni Graz wurden nun neue Therapieoptionen bei myeloproliferativen Neoplasien entdeckt und im renommierten Journal Leukemia publiziert.

**Seltene hämatologische Krebserkrankungen**

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) haben ihren Ursprung in Blutstammzellen des Knochenmarks. Diese Blutstammzellen sind normalerweise dafür zuständig, zeitlebens gesunde, funktionsfähige Blutzellen zu bilden. Bestimmte genetische Veränderungen wie Mutationen im Januskinase-2(JAK2)- und Calreticulin(CALR)-Gen von Blutstammzellen können jedoch dazu führen, dass die normale Blutbildung gestört wird und durch unkontrolliertes, überschießendes Wachstum reifer Blutzellen (Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten) eine myeloproliferative Neoplasie entsteht. Erkrankte haben dadurch ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln und somit für die Entstehung von Herzinfarkten, Schlaganfällen oder anderen Gefäßverschlüssen. Auch Beschwerden wie Müdigkeit, Nachtschweiß und Fieber können im Rahmen dieser Erkrankungen sehr häufig auftreten. Durch die Entwicklung von Januskinase(JAK)-Inhibitoren gibt es seit einigen Jahren eine spezifische Therapie für Patient\*innen mit einer Mutation im JAK2-Gen. Eine zielgerichtete Therapie für Patient\*innen mit einer Mutation im CALR-Gen gibt es bis dato jedoch noch nicht.

In einer kürzlich veröffentlichten Publikation im hochrangigen Journal Leukemia konnte Johannes Foßelteder, PhD-Student aus der Arbeitsgruppe von Andreas Reinisch, der klinischen Abteilung für Hämatologie und Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin eine gestörte Proteinfaltung im endoplasmatischen Retikulum (ER) von Blutstammzellen als einen neuen CALR-mutationspezifischen Pathomechanismus beschreiben. Das endoplasmatische Retikulum ist ein weitverzweigtes Gangsystem in der Zelle und spielt eine entscheidende Rolle bei der Bildung von Stoffen wie Proteinen oder Fettsäuren. In ihrer Forschungsarbeit konnten die Wissenschaftler\*innen zeigen, dass diese gestörte Proteinfaltung auch einen neuen therapeutischen Angriffspunkt darstellt, der für eine spezifische Behandlung von Patient\*innen mit CALR-Mutationen eingesetzt werden kann.

---

**Pioneering Minds - Research and Education for Patients' Health and Well-Being**

Medizinische Universität Graz, Neue Stiftingtalstraße 6, 8010 Graz, [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität, DVR-Nr. 210 9494.  
UID: ATU57511179. Bankverbindung: UniCredit Bank Austria AG IBAN: AT931200050094840004, BIC: BKAUATWW  
Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT443800000000049510, BIC: RZSTAT2G

## **Entschlüsselung pathogener Mechanismen durch punktgenaue genetische Manipulation gesunder Blutstammzellen**

Die Wissenschaftler\*innen konnten erstmals mithilfe der sehr präzisen CRISPR/Cas9-Genschere die beiden häufigsten CALR-Genmutationen an der physischen Position des Gens in gesunde humane Blutstammzellen einbringen. Hinter der sperrigen Abkürzung CRISPR/Cas9 verbirgt sich ein neues molekularbiologisches Verfahren, um DNA-Bausteine im Erbgut sehr gezielt zu verändern. Die Genschere kann in nahezu allen lebenden Zellen eingesetzt werden und ist in ihrer Präzision einzigartig. Dadurch konnten die Grazer Forscher\*innen die exakten molekularen krank machenden Mechanismen beleuchten, die durch die CALR-Mutation ausgelöst werden und zur bösartigen Entartung der Zellen beitragen.

## **Das Fass zum Überlaufen bringen: gestörte Proteinfaltung - ein neues therapeutisches Target für die Behandlung von CALR-mutierten MPNs**

Die korrekte Faltung neu gebildeter Proteine ist ein hochkomplexer Vorgang, der im endoplasmatischen Retikulum (ER) der Zellen stattfindet. Die dreidimensionale Struktur ist für die richtige Funktion der Proteine wesentlich und schon kleinste Fehler in dem Faltungsprozess können die Proteine unbrauchbar machen. Falsch oder unvollständig gefaltete Proteine führen dazu, dass im ER ein Alarm, die sogenannte „unfolded protein response“ (UPR), ausgelöst wird. Dadurch werden falsch gefaltete Proteine entweder korrigiert oder abgebaut. Sind diese Korrektur- und Abbauprozesse jedoch durch ein Übermaß an falsch gefaltetem Protein überlastet, führt dies zur Apoptose, dem induzierten Zelltod.

Genau hier hat das Team um Andreas Reinisch und Johannes Foßelteder nun angesetzt. Mit ihrem neuen Zellmodell konnte die Gruppe herausfinden, dass Mutationen im CALR-Gen die regulären Proteinfaltungsprozesse in Blutstammzellen negativ beeinflussen. Durch die Anhäufung von falsch gefaltetem Protein kommt es in den CALR-mutierten Zellen zur übermäßigen Aktivierung der UPR. In ihrer Studie konnten die Forscher\*innen zeigen, dass durch eine zusätzliche Blockierung des Proteinabbaus (durch Proteasomen-Inhibitoren) oder eine Blockierung der UPR (somit Blockierung der Protein-Faltungskorrektur) zu viel falsch gefaltetes Protein anfällt und das Fass buchstäblich zum Überlaufen gebracht wird. Die Zellen gehen dadurch in Apoptose und sterben ab.

Proteasomen-Inhibitoren sind bereits für andere hämatologische Erkrankungen zugelassen, somit wäre eine Übertragung dieser präklinischen Ergebnisse möglichst rasch denkbar.

Andreas Reinisch zeigt sich optimistisch ob der Ergebnisse der Studie: „Wir hoffen natürlich, dass diese Inhibitoren ihren Weg in die klinische Verwendung finden werden und in Zukunft vielversprechende Therapieansätze für CALR-mutierte MPN-Patient\*innen bieten.“

### **Kontakt und weitere Informationen**

Ass.-Prof. Dr. med. univ. Andreas Reinisch, PhD  
Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin  
Medizinische Universität Graz  
Tel.: +43 316 385 30163  
[a.reinisch@medunigraz.at](mailto:a.reinisch@medunigraz.at)

### **Steckbrief: Andreas Reinisch**

Andreas Reinisch hat an der Med Uni Graz Humanmedizin studiert und 2010 das PhD-Programm Molecular Medicine erfolgreich abgeschlossen. Darauf folgte ein fünfjähriger

---

**Pioneering Minds - Research and Education for Patients' Health and Well-Being**

Medizinische Universität Graz, Neue Stiftingtalstraße 6, 8010 Graz, [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität, DVR-Nr. 210 9494.  
UID: ATU57511179. Bankverbindung: UniCredit Bank Austria AG IBAN: AT931200050094840004, BIC: BKAUATWW  
Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT44380000000049510, BIC: RZSTAT2G

---

Forschungsaufenthalt an der renommierten Stanford University in Kalifornien. In seiner Forschungsarbeit setzt er sich intensiv mit der Entstehung von Leukämie auf genetischer bzw. molekularer Ebene auseinander und nutzt dafür moderne CRISPR/Cas9-Technologie. An der Med Uni Graz ist er aktuell in einer §-99.5-Tenure-Track-Professur angestellt.

**Link zur Publikation:**

*Human gene-engineered calreticulin mutant stem cells recapitulate MPN hallmarks and identify targetable vulnerabilities*

<https://www.nature.com/articles/s41375-023-01848-6>