JAK2-INHIBITOREN UND DIE NATÜRLICHE IMMUNANTWORT IN MYELOPROLIFERATIVEN NEOPLASIEN MIT MUTIERTEM CALRETICULIN

Projektträger:
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Wissenschaftliche Leitung:
Dagmar Stoiber-Sakaguchi

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universitätsklinikum Krems
Veterinärmedizinische Universität Wien

Forschungsfeld:
Onkologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LSC20-004

Projektbeginn: 01. Jänner 2022

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / laufend

Fördersumme: € 288.389,00

Kurzzusammenfassung:
Myeloproliferative Neoplasien (MPNs) – Polycythaemia vera (PV), Essentielle Thrombozythämie (ET) und Primäre Myelofibrose (PMF) – sind eine Gruppe hämatologischer Erkrankungen, die auch zu einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) fortschreiten können. Eine essentielle Rolle in der Pathogenese von MPNs spielt die deregulierte Aktivierung des Janus Kinase (JAK) –Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) Signalweges. Die Mehrheit der MPNs wird durch eine Mutation in einer Komponente dieses Signalweges angetrieben, nämlich die JAK2V617F Mutation. In ET und PMF tragen mehr als 70% der Patienten ohne JAK2-Mutation wiederum eine Mutation im Calreticulin (CALR)-Gen. Beide Mutationen führen zu einer anomalen Aktivierung des JAK-STAT Signalweges, was in erhöhten Zahlen von Blutzellen sowie einer Vergrößerung der Milz resultiert. Eine Inhibition dieses Signalweges ist daher eine relevante therapeutische Strategie. Ruxolitinib ist ein JAK1/JAK2-Inhibitor, der zur Behandlung von PMF mit mittlerem und hohem Risiko sowie von PV, die gegen Hydroxyharnstoff resistent ist, zugelassen wurde. Obwohl die Gabe von Ruxolitinib die Erkrankung bessert und das Überleben erhöht, führt sie nicht zu kompletter Heilung und muss lange Zeit verabreicht werden. Dazu kommt, dass sie mit verschiedenen Nebenwirkungen assoziiert ist, wie etwa wiederkehrende Infektionen auf Grund einer Unterdrückung des Immunsystems. Die Behandlung mit Ruxolitinib führt beispielsweise zu einer starken Herabsetzung der Aktivität und des Überlebens von Natürlichen Killer (NK)-Zellen. NK-Zellen sind Lymphozyten des natürlichen Immunsystems, die die erste Barriere gegenüber Viren sowie transformierte Zellen bilden. Wir haben in Vorarbeiten gezeigt, dass JAK1, aber nicht JAK2, für Überleben und Aktivität von NK-Zellen unerlässlich ist. Wir stellen daher die Hypothese auf, dass im Gegensatz zu den derzeit eingesetzten JAK1/2-Inhibitoren, spezifisch auf JAK2 gerichtete Inhibitoren die Erkrankungen mit CALR-Mutation verbessern, ohne dabei das Immunsystem zu beeinträchtigen. Mit Hilfe eines Mausmodells für MPN beruhend auf mutiertem CALR (mCALR), planen wir, die Effekte von mCALR auf NK-Zell-Entwicklung sowie –Funktion in vitro und ex vivo zu untersuchen. Wir wollen die Sensitivität von NK-Zellen gegenüber JAK1/2- und JAK2-spezifischer Inhibition aufklären, und planen, die Effekte von JAK2-spezifischen Inhibitoren mit denen von Ruxolitinib hinsichtlich Krankheitsverlauf in vivo sowie der suppressiven Effekte auf die NK-Zellen im Mausmodell näher zu beleuchten. Zusätzlich werden wir primäre humane NK-Zellen von ET- oder PMF-Patienten mit mCALR, die noch keine JAK-Inhibitoren erhalten haben, auf ihre

Funktion und Vulnerabilität gegenüber JAK2-spezifischen Inhibitoren untersuchen. Ziel der Studie ist, mit einer detaillierten Analyse der Wirksamkeit und Nebenwirkungen JAK2-spezifischer Inhibitoren Daten zu liefern, die zu einer Verbesserung der Anwendung im klinischen Alltag beitragen könnten.