

To press departments

TUM, MRI, MÜK, UBC, BCCA, KMS-Stiftung, CP, and TRANSAID:

Sperrfrist: 28. April 2021,

12 a.m. Central European Summer Time (CEST), 6 a.m. Eastern Standard Time (EST)

### MondoA - ein vielversprechendes neues Ziel in der metabolischen Leukämietherapie.

Kürzlich konnte eine transatlantische Forschergruppe der Technischen Universität München (TUM School of Medicine) und der University of British Columbia zeigen, dass ein Signalmolekül im MYC Onkogen-Netzwerk eine entscheidende Rolle bei der Anpassungsfähigkeit der Leukämiezellen bei Blutkrebs im Kindesalter spielt. Dieses Molekül, das aufgrund seiner enormen Größe als MondoA bezeichnet wird, beeinflusst die Aggressivität und das Wachstum der Leukämiezellen, indem es Anpassung an metabolischen Stress vermittelt. Die von Otto Warburg bereits erstmals 1931 beschriebenen metabolischen Veränderungen bei Krebszellen haben in jüngster Zeit erneut an Interesse gewonnen und sind dennoch nicht vollständig geklärt. Ein bekanntes Onkogen mit einer Vielzahl von Zielgenen welches die Zellproliferation bei vielen Krebsarten antreibt, ist MYC. Es arbeitet in einem Proteinnetzwerk (Interaktom), das mehrere zelluläre Signale integriert und kann somit viele Aspekte des Zellverhaltens steuern. Die Ergebnisse der deutsch-kanadischen Forschungskooperation verdeutlicht die Rolle von MondoA innerhalb dieses komplexen Netzwerks, welches sich seit Millionen von Jahren entwickelt hat (Eisenman 2014). Die Entdeckung wurde heute mit dem Titel *MondoA Drives Malignancy in B-ALL in Blood*, dem offiziellen Journal der American Society of Hematology, vorveröffentlicht: <https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2020007932>

"Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass MondoA die zelluläre Plastizität der Leukämiezellen reguliert, so dass diese Zellen sich dem Kontext der Mikroumgebung schnell anpassen können. Darüber hinaus legen unsere Resultate nahe, dass Zellen in Abwesenheit von MondoA eine stark metabolische Abhängigkeit von Glutamin entwickeln. Dies ermöglicht therapeutische Strategien mit einer Kombination aus einerseits Inaktivierung von MondoA und andererseits Glutaminrestriktion."

Poul HB Sorensen, MD, PhD, Johal Chair in Childhood Cancer Research, Distinguished Scientist, BC Cancer Research Centre, gemeinsamer Letztautor der Studie.

Das Wissen über proliferationsinduzierten metabolischen Stress und metabolische Schwachstellen bei Krebszellen hat bereits erfolgreiche Anwendung in der Leukämietherapie gefunden. Diese Stoffwechseltherapien ermöglichen einen weniger intensiven Einsatz klassischer Chemotherapeutika, wodurch das potenzielle Risiko langfristiger Nebenwirkungen und das Auftreten therapiebedingter sekundärer Krebserkrankungen verringert wird. Die neuen Erkenntnisse identifizieren die Rolle von MondoA bei der Stoffwechselregulation der Leukämiezellen. Somit ermöglicht ein Inhibitor von MondoA, dass die Krebszelle sich an ändernde Stoffwechselsituationen nicht mehr anpassen und somit MondoA ein neues therapeutisches Ziel bei der B-Vorläufer Leukämie werden kann. Angesichts der Toxizität konventioneller Therapien und die ausbleibenden Erfolge neuerer molekularer Therapien in den meisten pädiatrischen Krebsentitäten sind neue zielgerichtete therapeutische Optionen ein dringender medizinischer Bedarf.

"Ich bin jetzt absolut glücklich, dass wir eine neue Therapieoption für Kinder mit ALL haben, die hoffentlich einige der schwerwiegenden Langzeitfolgen aktueller genotoxischer Therapien vermeidet. Es war definitiv die harte Arbeit von sechs Jahren wert."

Alexandra Sipol, Erstautorin, aktuell Wissenschaftlerin im Münchener Leukämie Labor (MLL)

"Wir haben es geschafft in einer Patientenkohorte einen neuen Risikofaktor zu identifizieren, MondoA, und sind anschliessend zurück ins Labor gegangen, um den zugrundeliegenden Mechanismus aufzudecken. Jetzt hoffe ich, dass wir mit diesen Erkenntnissen wieder ans Krankenbett zurückkehren, um die Patientenversorgung zu verbessern."

Erik Hameister, gemeinsamer Erstautor, aktuell Clinical Scientist und Assistenzarzt für Hämatologie am Universitätsspital Zürich.

Schnell proliferierende Zellen, dementsprechend auch maligne Zellen, müssen sich an proliferationsinduzierten metabolischen Stress anpassen und erfordern antimetabolische Stressreaktionen, um das Gleichgewicht der Zelle aufrechtzuerhalten. Im MYC-Interaktom konkurriert MondoA mit MYC um Bindungspartner, die je nach Bindungsmuster die Proliferation, Differenzierung und Stoffwechsel entsprechend vermitteln. Somit werden sowohl Proliferation als auch die Anpassung an metabolischen Stress innerhalb des MYC-Interaktoms reguliert. Die neuen Forschungsergebnisse beschreiben erstmals die komplexe Rolle von Mondo als MYC-Gegenspieler. MYC und MondoA überschneiden sich in 85% ihrer Zielgene. Dieses Gegenspiel von MondoA ist essentiell für die Zellen, da MYC ansonsten zu viel proliferationsinduzierten Zellstress erzeugen würde. Die Leukämiezellen würden aufgrund von zu viel reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) zu Grunde gehen. MondoA scheint MYC-getriebenen proliferativen Stress zu begrenzen und schützt dadurch die Leukämiezellen vor dem Tod durch ungebremste MYC-Stimulation.

"MondoA ist ein extrem großes Molekül mit essentiellen Funktionen. Die Feinabstimmung von MondoA auf den Stoffwechsel ist wirklich erstaunlich: das Protein begrenzt die Glukoseaufnahme, erhöht aber zugleich auch den Glukosestoffwechsel. Durch die Hemmung des Eintritts von Pyruvat in den Zitratzyklus wird die Herstellung von Zell-Bausteinen auf Kosten der Energieerzeugung begünstigt. MondoA lehrt uns, dass Krebs nicht nur eine unbegrenzte Proliferation ist, sondern auch eine sorgfältige Feinabstimmung des Stoffwechsels erfordert. Somit illustriert MondoA das Diktum «Krebs, Kaiser aller Leiden».(Siddhartha Mukherjee)."

Stefan Burdach, Professor of Pediatrics and Pediatric Hematology/Oncology at TUM School of Medicine, gemeinsamer Letztautor dieser Forschungsarbeit.

Nebst Immunzellen spielt MondoA eine wichtige Rolle bei vielen anderen zellulären Systemen, unter anderem in der Pathogenese des metabolischen Syndroms. Es kann zu Fettleibigkeit führen und körperliche Fitness hemmen. Interessanterweise kann das Protein mit einem neuen Wirkstoff, einem niedermolekularen Designer Molekül, gezielt gehemmt werden. Die effektive Inhibition wurde durch das Burdach Team in Leukämiezellen gezeigt. Dr. Daniel Kelly vom Cardiovascular Institute, University of Pennsylvania, untersucht muskuläre Stoffwechselprozesse und hat den Inhibitor der AG Burdach zur Verfügung gestellt. In diesem Zusammenhang wurde MondoA kürzlich in Cholesterin-Biosynthese-assoziierten Stoffwechselwegen beschrieben und es wird in zahlreichen Zelltypen exprimiert,

darunter beispielsweise Muskelzellen und Bauchspeicheldrüse. Das erfolgreiche pharmakologische Targeting von MondoA in Leukämiezellen veranlasst nun Münchner Forscher im neuen Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit zu untersuchen, welchen therapeutischen Nutzen eine MondoA Inhibition bei anderen Immun- und Stoffwechselerkrankungen haben kann. Grundsätzlich ist die funktionelle Plastizität und metabolische Kontextualität von Immunzellen ein aufstrebendes Forschungsgebiet mit translatorischer Relevanz.

Christoph Klein, Koordinator des Standortes München im Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, kommentiert: „Diese Entdeckung zeigt die Bedeutung fachübergreifender Netzwerke. Solche Entdeckungen können nur gemacht werden, wenn wir Disziplin- und institutsübergreifend zusammenarbeiten - dies ist der Weg, um die Zukunft der personalisierten Medizin für Kinder zu gestalten.“

Die am TUM-Forschungszentrum für krebskranke Kinder (Professor Stefan Burdach) durchgeführten Forschungsarbeiten umfassten eine Zusammenarbeit mit Poul HB Sorensen, MD, PHD, Johal Chair in Childhood Cancer Research, Distinguished Scientist, BC Cancer Research Centre, finanziert von der TUM August-Wilhelm Scheer Gastprofessur im Labor von Burdach.

A.S. erhielt Forschungsgelder von der CURA PLACIDA, Children's Cancer Research Foundation (CP102/120815) und der TRANSAID Stiftung für Krebskranke Kinder (8810001358 GCP).

# Visual Summary: MondoA Drives Malignancy in B-ALL:

