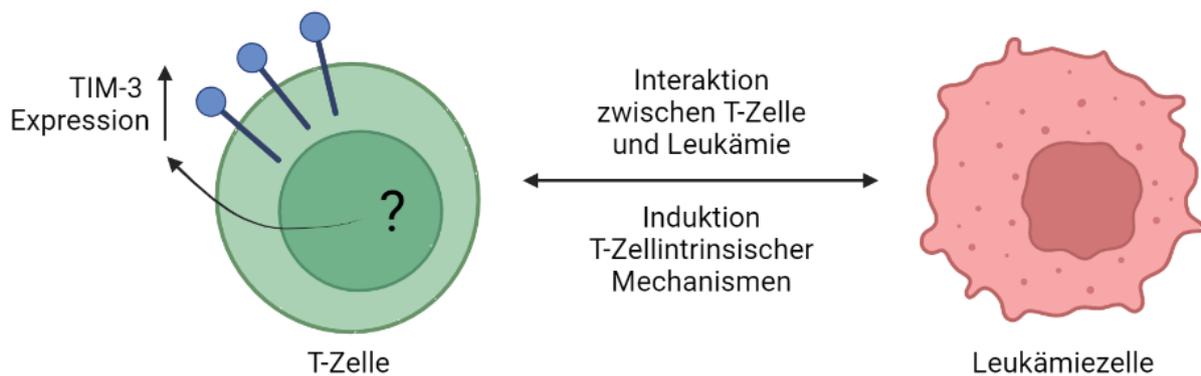


Mechanismen der Co-Inhibition und T-Zell-Erschöpfung bei pädiatrischer akuter lymphatischer Leukämie – prognostische Relevanz und therapeutische Implikation

Trotz erfolgreicher Therapieprotokolle für die Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindesalter, sind die Überlebensraten bei Kindern mit refraktären Erkrankungen und mit multiplen Rezidiven weiterhin sehr schlecht. Wir konnten bereits zeigen, dass B-linien ALL Zellen mit dem Immunsystem des Patienten interagieren und so die Prognose verschlechtern können. Der Fokus dieser Arbeiten liegt insbesondere auf der Interaktion von Leukämie- und T-Zelle. Expression des co-inhibitorischen Moleküls TIM-3 auf Knochenmarks T-Zellen, wurde als innovativer Prognosefaktor identifiziert und durch Einfluss auf das Rezidivrisiko die Assoziation mit einem negativen Verlauf der Krankheit gezeigt. Wir möchten nun die Mechanismen genauer untersuchen, auf welche Weise die Leukämie die TIM-3 Expression auf T-Zellen beeinflusst und zum anderen wie die T-Zelle durch die Expression gehemmt wird. Das mechanistische Verständnis kann in Zukunft therapeutisch genutzt werden und so die Prognose dieser Patienten verbessert werden.



Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden wir nun auf Basis von Einzelzellsequenzierungen von Knochenmarks T-Zellen mit hoher versus niedriger TIM-3 Expression eine vergleichende Transkriptomanalyse durchführen. Hiermit wollen wir ein genaueres Verständnis über den Effekt einer hohen TIM-3 Expression auf die T-Zelle erhalten. In einem weiteren Schritt sollen T-Zellintrinsic Faktoren identifiziert werden, die eine Induktion von TIM-3 zur Folge haben. Hierbei identifizierte Kandidaten können anschließend genauer hinsichtlich ihrer Effekte auf die Funktionalität von T-Zellen untersucht werden. Unser Ziel ist es, ALL-bedingte Mechanismen der Induktion von TIM-3 zu verstehen und dadurch therapeutische Ansatzpunkte, wie z.B. die Signalkaskade downstream von TIM-3 zu beeinflussen, und damit neue Optionen für Immuntherapien zu eröffnen.