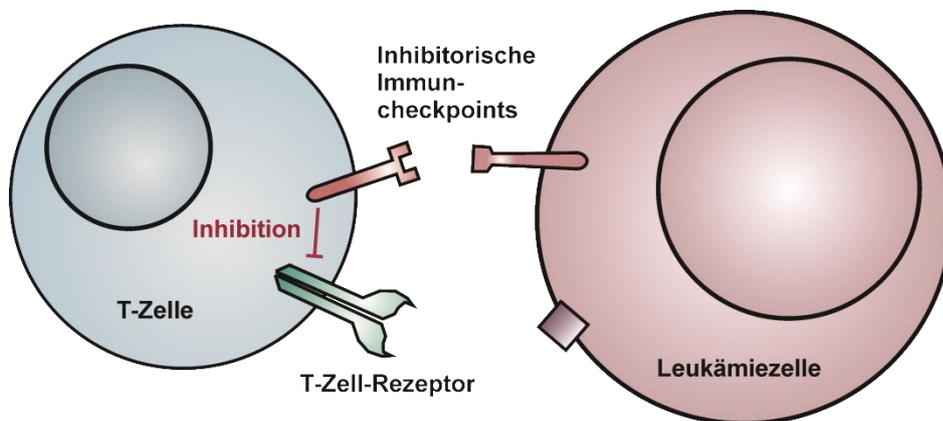


Mechanismen der Co-Inhibition und T-Zell-Erschöpfung bei pädiatrischer akuter lymphatischer Leukämie – prognostische Relevanz und therapeutische Implikation

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Körpereigene Abwehrzellen (T-Zellen) sind grundsätzlich über den T-Zell-Rezeptor in der Lage, Krebszellen zu erkennen und zu eliminieren. Wie die Interaktion zwischen T-Zellen und Leukämiezellen im Knochenmark der Patienten stattfindet und warum die T-Zellen nicht in der Lage sind, die Entstehung einer Leukämie zu verhindern, ist bislang noch nicht ausreichend verstanden. Die Interaktion zwischen ALL-Zellen und T-Zellen wird durch eine Vielzahl stimulierender und hemmender Moleküle gesteuert, den sogenannten Immuncheckpointmolekülen. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass ALL-Zellen inhibitorische Checkpointmoleküle exprimieren und sich so der Erkennung durch das Immunsystem entziehen können. Die Expression kann jedoch intra-/ interindividuell sehr variabel sein. Die Wertigkeit der Immuncheckpointexpression für Prognose und Therapie der ALL ist bislang völlig unklar.



In diesem Projekt möchten wir die Expression von Immuncheckpointmolekülen und den Phänotyp der Knochenmark-T-Zellen in einem großen Patientenkollektiv prüfen und die erhobenen Daten mit dem klinischen Verlauf bzgl. Therapieansprechen und Rezidivrisiko korrelieren. Dieses Vorgehen soll die Fragen beantworten: Welche Immuncheckpoints sind in der Interaktion zwischen Leukämie- und T-Zelle von Bedeutung? Welche Moleküle erhöhen das Risiko für ein Rezidiv der Leukämie? Spielt die Expression von Immuncheckpoints für das Ansprechen auf Chemo- oder Immuntherapien eine Rolle? Können wir Veränderungen bzw. Blockade von Immuncheckpoints nutzen, um die aktuell verwendeten Immuntherapien zu verbessern? Ziel des Projektes ist ein besseres Verständnis der Interaktion von Leukämie- und T-Zelle, um darauf basierend Prognosekriterien und neue Therapiemöglichkeiten für Patienten mit ALL zu entwickeln.