



Preisträger Amgen/SAKK Research Grant 2009

Prof. Adrian Ochsenbein, Medizinische Onkologie, Inselspital Bern

Immunogenicity of chronic myeloid leukemia stem cells

Leukämische Stammzellen sind der Ausgangspunkt einer Leukämie. Nur diese Stammzellen haben die Möglichkeit, sich in Vorläuferzellen oder auch reife Granulozyten zu differenzieren. Ziel einer Therapie muss es deshalb sein, die leukämische Stammzelle zu eliminieren. In verschiedenen Studien wurde jedoch gezeigt, dass gerade diese leukämischen Stammzellen sehr resistent sind gegen Zytostatika, Bestrahlung aber auch gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren.

In unserem Projekt untersuchen wir wie das Immunsystem mit dieser leukämischen Stammzelle interagiert. Dies beinhaltet die Expression von Antigen, von Ko-Stimulations-molekülen aber auch die Möglichkeit einer T-Zell-vermittelten Elimination der leukämischen Stammzelle. Da die leukämische Stammzelle sich in klar definierten Nischen im Knochenmark aufhält, wird auch die Rolle dieser Nischenzellen in der Immunkontrolle untersucht werden.

Wir konnten zeigen, dass leukämische Stammzellen sehr effizient Antigen präsentieren und auch Ko-Stimulationsmoleküle exprimieren. Aus dem Knochenmark isolierte leukämische Stammzellen stimulieren spezifische T-Zellen. Umgekehrt können bereits aktivierte zytotoxische T-Zellen spezifischer Leukämie-Stammzellen *in vitro* erkennen und eliminieren. Im Gegensatz dazu führt eine Immuntherapie mit spezifischen T-Zellen *in vivo* nicht wie erwartet zu einer Abnahme der Leukämie-Stammzellen sondern zu einer vermehrten Proliferation und Zunahme der T-Zellen. Die Mechanismen dieser T-Zell-vermittelten Expansion der leukämischen T-Zelle werden analysiert.

Bedeutung der bisherigen Ergebnisse für die Patienten

In den letzten Jahren wurde für solide Tumoren klar gezeigt, dass das Immunsystem nicht in jedem Fall die Tumorkontrolle verbessert, sondern dass im Gegensatz dazu das Immunsystem auch zur Tumorprogression beitragen kann. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die spezifische Immunität zur Progression der Leukämie beiträgt. Die Charakterisierung dieser Mechanismen eröffnet neue therapeutische Ziele die in der Therapie der Leukämie verwendet werden können. Dies hat den Vorteil, dass ganz gezielt die Ursprungszellen (Stammzellen) der Leukämie angegriffen werden.