

# Die Rolle des BDNF-Proteins in der neuroimmunen Kontrolle der akuten myeloischen Leukämie

Projekt

*Benedetta Fiordi PhD*

## Zusammenfassung und strategische Ziele des Projektes

Das Immunsystem und das periphere Nervensystem durchziehen den gesamten Körper und stellen gemeinsam sicher, dass lebensnotwendige Organe die Gewebemöostase und den Gesundheitszustand des Individuums aufrechterhalten. Über die Gründe, warum dieses Zusammenspiel bei einer Krebserkrankung, insbesondere bei Leukämie, gestört wird oder verloren geht, ist wenig bekannt. Weitere Abklärungen sind notwendig, um Faktoren zu identifizieren, die anvisiert werden können, um den korrekten Austausch wieder herzustellen. Leukämien sind eine Gruppe von Blutkrebsen, die im Knochenmark (KM), einem stark innervierten Gewebe, entstehen.

In diesem Projekt werde ich mich mit der akuten myeloischen Leukämie (AML) befassen, einer Krankheit, die dringend besser charakterisiert werden muss. Als Folge von Rückfällen und Resistenzen gegenüber Medikamenten beträgt die Überlebensrate insgesamt weniger als 20%. Der Hauptgrund für das Scheitern der Behandlung bei AML sind leukämische Stammzellen (LSZ), welche Resistenzen gegen die Chemotherapie entwickelt haben. Diese Zellen überleben und bringen weitere leukämische Klone hervor, welche sich wiederum vermehren und im Patienten einpflanzen. LSZs sind im KM angesiedelt und werden von Zellen und löslichen Faktoren, inklusive neuronalen Faktoren, gestützt, die die Mikroumgebung des KMs, auch KM-Nische genannt, bilden. Früher publizierte Ergebnisse aus meinem Gastlabor zeigen, dass angeborene lymphoide Zellen (ILC) im KM von AML-Patienten bei Krankheitsbeginn zwar vorhanden aber funktionell fehlreguliert sind und sich nach einer Chemotherapie nur teilweise erholen. Diese ILCs stellen eine erst kürzlich charakterisierte Familie von Immunzellen dar, die in der Gewebemöostase, entzündlichen Erkrankungen und Krebs eine Rolle spielen. Es ist jedoch nicht bekannt, wie ILCs mit bösartigen Zellen, einschliesslich LSZs, interagieren und ob diese Interaktion durch neurotrophe Faktoren moduliert wird. Unter den bekannten aus Nerven stammenden Faktoren, werde ich mich in diesem Projekt auf die Rolle des Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) fokussieren, da dieser mit einem günstigen Krankheitsverlauf bei chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) assoziiert wird. Auch zeigten meine vorbereitenden Experimente, dass BDNF im peripheren Blut (PB) und KM von AML-Patienten drastisch reduziert ist. Ziel dieses Projektes ist zu verstehen, ob der Verlust von BDNF die Antitumorfunktionen der ILCs beeinflusst, das Überleben der LSZs fördert und/oder die Interaktionen der beiden moduliert.

Ich plane, die Rolle des BDNFs in der Immunkontrolle der AML zu charakterisieren. Zu diesem Zweck werde ich 1) zelluläre und molekulare Akteure identifizieren, die am Tropomyosin-Rezeptor-Kinase B (TrkB) Signalweg beteiligt sind (1. Ziel); 2) die Wechselwirkungen zwischen Tumor/Stroma und Immunzellen, an denen BDNF beteiligt ist, analysieren (2. Ziel); und 3) die *in vivo* Rolle von BDNF in der Überwindung von Leukämie charakterisieren (3. Ziel). Insgesamt erwarte ich von meinen Untersuchungen, dass sie Aufschluss geben über eine neue Ebene der Tumormunität, nämlich über den neuro-immunen Kreislauf in der Leukämie, der

möglicherweise eine entscheidende Rolle im Fortschreiten der Krankheit und dem Ansprechen auf die Therapie spielt.

### Schematische Darstellung des Projektes

