

Identifizierung und Charakterisierung neuer Immun-Checkpoints auf TIGIT⁺ CD8⁺ T-Zellen bei akuter myeloischer Leukämie und Untersuchung des Einflusses von Immun-Checkpoint-Inhibitoren auf die antileukämische Zytotoxizität

Dr. med. Sophia Cichutek

II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

T-Zellen sind ein wichtiger Teil der Immunüberwachung von Krebszellen. Bei Krebserkrankungen zeigen T-Zellen häufig einen Funktionsverlust in Verbindung mit einer Hochregulierung von Immun-Checkpoints auf ihrer Oberfläche, die eine inhibitorische Wirkung auf die T-Zelle zur Folge hat – ein Zustand, der auch als T-Zell-Erschöpfung bezeichnet wird. Die Analyse der Mechanismen, die zur Erschöpfung der T-Zellen führen, ermöglicht die Entwicklung immuntherapeutischer Ansätze, welche die Erschöpfung und Hemmung der T-Zellfunktionen rückgängig machen und so zu einer verstärkten Immunantwort gegenüber den Krebszellen führen kann. TIGIT ist ein Immun-Checkpoint, der auf erschöpften T-Zellen bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen in hohem Maße exprimiert wird und zur Dysfunktion dieser T-Zellen und ihrer verminderten Immunantwort gegenüber den Krebszellen beiträgt. Eine erhöhte Häufigkeit von TIGIT-positiven T-Zellen mit erschöpftem Phänotyp wurde bei Patientinnen und -Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) bei der Erstdiagnose und beim Rezidiv nachgewiesen und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Es konnte gezeigt werden, dass die Blockade von TIGIT oder seiner Liganden auf den AML-Zellen die Aktivierung und Zytotoxizität von T-Zellen *in vitro* erhöht. Ziel des hier dargelegten Projekts ist es, neue Immun-Checkpoints bei der AML zu finden und zu charakterisieren, die synergistisch mit TIGIT wirken. Solche neuen Immun-Checkpoints sind potenzielle Ziele neuer kombinierter Antikörper-basierter Immuntherapien. Daher soll hier untersucht werden, ob die funktionelle Hemmung neuer Immun-Checkpoints auf erschöpften T-Zellen von AML-Patientinnen und -Patienten die zytotoxische Aktivität dieser T-Zellen wiederherstellen kann. Diese würde neue Therapiestrategien bei der AML durch Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen die Krebszellen eröffnen.