

Fortüne Programm der Universitätsklinik Tübingen (Antrag Dr. Kübler):

“Is therapeutic modulation of NK cell development feasible?”

(Oktober 2016-März 2018)

Im Rahmen unserer bisherigen Arbeit haben wir ein NOD/SCID/ $\gamma c^{-/-}$ (NSG) Maus-basiertes human-murines Transplantationsmodell zur Generierung von "Donor-type-like" NK Zellen und ein patienten-spezifisches Leukämiemodell etabliert. Mithilfe dieses Modells konnten wir zeigen, dass reife und auch unreife NK Zellen einen Graft versus Leukemia Effekt gegenüber der BCP-ALL ausüben können. Eine Behandlung mit dem DNA-Methyltransferaseinhibitor 5-Azacytidin konnte überraschenderweise den positiven Transplantat-versus-Leukämie Effekt (graft-versus-leukemia) gegenüber der kindlichen BCP-ALL erhöhen. Bisher wurde das Medikament in höheren Dosierungen wegen einer direkten Wirkung auf die Krebszellen eingesetzt. Die von uns publizierten Daten (Kübler et al., *Blood* 2014) weisen auf eine vermehrte NK Zellentwicklung hin, in deren Folge NK Zellen verstärkt die Leukämiezellen abtöten. Wir wollen im Rahmen des Fortüne Projekts diesen neuen Wirkmechanismus von 5-Azacytidin auf die NK Zellentwicklung und deren potentielle Nutzbarkeit in der Leukämietherapie genauer untersuchen. Die Erkenntnisse können uns helfen neue Anwendungsgebiete von 5-Azacytidin für die Therapie von kindlichen Leukämien, ggf. aber auch soliden Tumoren zu finden. Dadurch, dass 5-Azacytidin bereits in anderer Indikation zugelassen ist, würde ein neuer Therapieansatz mit diesem Medikament schneller für Patienten verfügbar sein.