

Kurzbeschreibung des Projektes:

„Long-read Sequenzierung und Medikamentenscreening zur Identifikation neuer therapeutischer Targets bei der aneuploiden Leukämie des Kindesalters“

Leukämie bleibt eine häufige Ursache für krebserkrankte Todesfälle im Kindesalter. Einer der häufigsten genetischen Subtypen ist die B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (B-ALL), bei der die Zellen eine erhöhte Anzahl an Chromosomen haben (>46 Chromosomen, „hyperdiploider“ Chromosomensatz). Im Gegensatz dazu gibt es auch seltenere Formen verminderter Chromosomenanzahl, die oft weniger gut auf Standardbehandlung ansprechen und insgesamt eine schlechtere Aussicht auf Heilung haben. Dazu gehören z.B. Leukämien mit 23-29 Chromosomen („fast haploide“) oder mit 30-39 Chromosomen („hypodiploide“) bzw. gemischte Varianten, bei denen zwei der genannten Zellklone gleichzeitig vorkommen (sogenannte „bi-klonale“ Formen). Das Forschungsprojekt zur molekularen Abgrenzung dieser Leukämie-Subgruppen soll die Risikoeinschätzung für mögliche Rückfälle verbessern und um damit eine rationale Basis für eine gezieltere Therapiezuordnung schaffen.

Das geplante Projekt besteht aus der Kombination von spezialisierten genetischen Analysen und Medikamententests von B-ALL Fällen der oben genannten Varianten. Für die genetischen Analysen wird eine neuartige Sequenzierungstechnologie angewendet, die auf langen DNA-Abschnitten („*long-reads*“) beruht. Diese Methode liefert präzise Informationen zu genetischen Veränderungen wie chromosomale Kopienzahl, Mutationen sowie über das gesamte genetische Profil der Leukämien. Zusätzlich kann mit dieser Methode DNA-Methylierung untersucht werden, welche eine Form der Genregulation darstellt und die Aktivität von Genen steuern kann. Daraus lassen sich Rückschlüsse auf die Tumorentstehung, potenzielle neue Biomarker und das Therapieansprechen der verschiedenen Subtypen ziehen. Gleichzeitig wird ein Medikamenten-Testung an den Leukämiezellen durchgeführt, um neue medikamentöse Ansätze für die Behandlung der unterschiedlichen Subtypen zu identifizieren. Hierfür wird von den Leukämiefällen ein vom Patienten abgeleitetes sogenanntes Xenograft-Modell genutzt, bei dem die menschlichen Tumorzellen in Mäuse transplantiert und dadurch vermehrt werden. Über 180 Wirkstoffe, wie Chemotherapeutika, Inhibitoren aus klinischen Phase I-III Studien sowie neuartige Substanzen, werden auf ihre Wirksamkeit gegen die Leukämiezellen getestet, um spezifische Empfindlichkeiten oder Resistenzen zu erkennen.

Zum Schluss werden die Ergebnisse des Medikamententests mit den genetischen Informationen verglichen, um neue Marker und Signaturen zu finden und die Mechanismen dieser Leukämieformen besser zu verstehen. Die Erkenntnisse dieser Studie sollen zur Entwicklung von maßgeschneiderten Behandlungsansätzen beitragen, damit die Heilungschancen der krebserkrankten Kinder mit B-ALL verbessert werden kann.