

6 Ausblick

Unter den im Rahmen dieser Arbeit identifizierten, endogen präsentierten Peptidliganden auf CML-Zellen erschien der HLA-A3-assoziierte Ligand KIADRFLLY, abgeleitet aus dem protoonkogenen Transkriptionsfaktor LMO4, als eines der viel versprechensten Antigene für eine peptidbasierte CML-Tumorvakzinierung. Dieser Ligand konnte auf allen untersuchten HLA-A3-positiven CML-Zellen endogen präsentiert nachgewiesen werden, wurde nicht im Peptidpool gesunder Zellen detektiert und erste immunologische Untersuchungen in der Arbeitsgruppe deuten darauf hin, dass im Blut von CML-Patienten KIADRFLLY-spezifische T-Zellen vorhanden sind. Die Vertiefung der immunologischen Analysen erfolgt gegenwärtig an einem größeren CML Patientenkollektiv.

Um eine möglichst große Patientengruppe mit einer LMO4-Immuntherapie ansprechen zu können, wurden bereits über *in vitro* Bindungsstudien weitere LMO4-abgeleitete Peptide identifiziert, die exogen an HLA-A2 binden können. Gegenwärtig wird geprüft, ob diese Peptide auch durch intrazelluläre Prozessierung mit konstitutivem- bzw. Immunoproteasom entstehen können. Ist dies der Fall, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die immunologische Relevanz dieser HLA-A2-restringierten Peptide zu bestätigen. Hierfür könnte sowohl eine Untersuchungen von Blutproben CML erkrankter Patienten als auch HLA-A2-positiver gesunder Spender mittels ELISPOT-, CBA- und MHC-Tetramer-Analysen erfolgen.

In einem weiteren Projekt könnte die Suche nach HLA-A2- und HLA-A3-restringierten Peptiden aus LMO4 auf die Analyse des endogen präsentierten Peptidpools von Mammakarzinomproben ausgedehnt werden. Gerade weil bei mehr als 50% humaner Brusttumore eine starke Überexpression von LMO4 bereits belegt ist (145), erscheint die Suche nach HLA-A2- und HLA-A3-assoziierten Liganden auf solchen Tumorproben besonders viel versprechend.

Da für Mammakarzinom bereits bekannt ist, dass die Interaktion von LMO4 auf Proteinebene mit dem Tumorsuppressor BRCA1 zur Abschwächung dessen Tumorsuppressor-Wirkung führt (190) und BRCA1 ebenfalls in Verbindung mit der Progression der CML zur Blastenkrise diskutiert wird (191), könnte ferner durch Untersuchungen von Protein-Protein-Interaktionen zwischen LMO4 und BRCA1 eventuell ein pathogenetisch relevanter Mechanismus bei der Entstehung von Krebserkrankungen aufgezeigt werden. Diese Untersuchungen könnten dazu beitragen, LMO4-abgeleitete Peptide zu einer Vakzine mit einem sehr breiten Anwendungsspektrum für die Anti-Tumortherapie auszuweisen.