

## 2. Aufgabenstellung

Chronische myeloische Leukämie verläuft in drei Progressionsphasen: von der initialen chronischen Phase wechselt die Krankheit über die Akzelerationsphase in die Blastenkrise bzw. akute Phase der Leukämie. Das Wechseln der Phasen ist begleitet von genetischer Instabilität (chromosomalen, epigenetischen, genetischen Veränderungen in den Zellen), oftmals mit resultierender Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Welche genetischen Veränderungen jedoch hinreichend für einen Phasenwechsel und schliesslich das Ausbilden der akuten leukämischen Phase sind, ist nicht bekannt.

In der vorliegenden Doktorarbeit soll auf dem Hintergrund der *Icsbp*-Defizienz untersucht werden, welche zusätzlichen, gezielten genetischen Veränderungen in den Zellen zur Induktion der akuten leukämischen Phase hinreichend sind. Da die *Icsbp*<sup>-/-</sup> Mäuse eine CML-ähnliche MPD in der chronischen Phase ausprägen, bilden sie ein geeignetes Modell zur Untersuchung dieser Fragestellung.

In einem ersten Ansatz wird die Aktivierung von Onkogenen imitiert und der Bezug von Apoptose und Leukämogenese hergestellt: Es wird das Zusammenwirken von *Icsbp*-Defizienz und Überexpression des anti-apoptotischen Proteins *BCL-2* analysiert. Die konkrete Fragestellung lautet: Ergibt sich ein synergistischer Effekt von *Icsbp*-Defizienz und *BCL-2* Überexpression zur gezielten Induktion von akuten Leukämien ?

Dazu werden *BCL-2* überexprimierende, *Icsbp*<sup>-/-</sup> myeloische Vorläuferzellen über adoptiven Transfer in letal bestrahlte, *Icsbp*-wildtypische Rezipienten eingebracht und die Entwicklung von Leukämien dokumentiert.

In einem zweiten Ansatz wird die Expression des proliferations-regulierenden Tumorsuppressorgens *Nf1* reduziert: Dazu wurden *Icsbp*-defiziente, *Nf1*-haploinsuffiziente (*Icsbp*<sup>-/-</sup>*Nf1*<sup>+/-</sup>) Mäuse erzeugt. In diesen Mäusen sollen mögliche Veränderungen der Hämatopoese und die Inzidenz von Leukämien analysiert werden.

Es soll in den *Icsbp*<sup>-/-</sup>*Nf1*<sup>+/-</sup> Mäusen untersucht werden, ob, aufgrund der *Nf1*-Haploinsuffizienz kombiniert mit dem Verlust von *Icsbp*, eine verstärkt reduzierte *Nf1* Expression vorliegt und diese hinreichend ist zur Induktion von Leukämien, oder eine biallele Inaktivierung des *Nf1* Alleles notwendig ist. Zudem soll ermittelt werden, ob der *Icsbp*<sup>-/-</sup>-spezifische, zelluläre Phänotyp bei der Ausbildung der Leukämien mit entscheidend ist.