

# Studiengruppe – AML

## Multimodales longitudinales Monitoring von immune escape Mechanismen, Inflammation und Mikrobiom unter verschiedenen Therapieformen der AML.

**Sprecher:** Prof. Dr. Dr. M von Bergwelt (LMU), München  
**Koordinator:** Prof. Dr. K. Spiekermann (LMU), München

### Konzept

Übergeordnete Zielsetzung der Teilprojekte ist die longitudinale Erfassung von immune escape Mechanismen, Inflammation und Mikrobiom Veränderungen im Kontext unterschiedlicher therapeutischer Szenarien. Im Fokus steht dabei die Identifikation von Mechanismen, welche entweder die Entwicklung gezielter Therapiestrategien erlauben oder die Basis für Modifikationen der Begleit-Therapie (z.B. den Einsatz von Mikrobiom-modifizierenden Antibiotika) bilden können.

Der Ansatz wird in drei Teilprojekten adressiert:

**WP 1 (PI: H. Poeck, Regensburg):  
Mechanismen der Therapieresistenz und des Therapieansprechens bei akuter Leukämie (metagenomische Sequenzierung /gezielte Metabolomik**  
- Etablierung der standardisierte Stuhl-/Serumproben-Asservierung an weiteren BZKF-Standorten (bislange UKR und TUM); Einschluss weiterer Patienten  
- Korrelation mit den entsprechenden klinischen Daten unter konventioneller Induktions-Chemotherapie, alternativen Behandlungsschemata (HMA/VEN) sowie komplexen Therapie-Protokollen (Antibiotika, Infektionen, Remission und Rückfälle)  
- Immune profiling durch FACS oder NGS an ausgewähltem Patientenmaterial, z.B. gepaarte BM-, Blutproben bei ED, nach Remissionsinduktion und Rückfall

- Vorbereitung einer klinischen Studie zu fäkaler Mikrobiota-Transplantation

**WP2 (PI: K. Götze, TUM):  
Untersuchungen zur Rolle der Inflammation in der Knochenmarksnische unter konventioneller Chemotherapie und HMA/VEN Behandlung und ihre Bedeutung für das Ansprechen**

- Fortsetzung der in der letzten Förderperiode etablierten standardisierten Asservierung von Biomaterialien (Blut, Knochenmark) von AML-Patienten bei Erstdiagnose und unter Therapie  
- Single cell RNA sequencing zur parallelen Untersuchung von Immunzellen, mesenchymalen Stromazellen der KM-Nische und hämatopoetischen Stammzellen  
- Bei Patienten, von denen auch eine Knochenmark-Biopsie vorliegt, parallele Untersuchung mittels spatial transcriptomics (WP3)

**WP3 (PI: C. Schmid, Augsburg):  
Etablierung einer spatial transcriptomics Plattform an Knochenmarks-Biopsien am use case des Rezidivs nach allogener Stammzell-Transplantation**

- Untersuchung von klinischen Fällen mit verfügbarem Material (histologische Schnitte) aus dem Knochenmark in Longitudinal-Verlauf (Primärdiagnose, Remission und Rezidiv nach alloSZT) sowie mindestens 2 Fällen mit extramedullärer Leukämie. (Analyse der Genexpression, separiert nach Blasten und Immun-Effektorzellen, sowie definierte funktionelle pathways)  
- Multispektrale Bildgebung und Multiplex-Fluoreszenz-in situ Hybridisierung zur Validierung der Ergebnisse auf RNA und Protein-Ebene (Pathologie der LMU)  
- Nach erfolgreicher Etablierung und Validierung Evaluation der Plattform für weitere use cases

### Langfristige Ziele

- » **Harmonisierung und prospektives longitudinales Biobanking an den sechs BZKF Standorten unter Berücksichtigung der AML Studiengruppen (SAL, AMLCG, AMLSG)**
- » **Etablierung und gemeinsame Nutzung von innovativen Methoden, z.B. spatial transcriptomics**

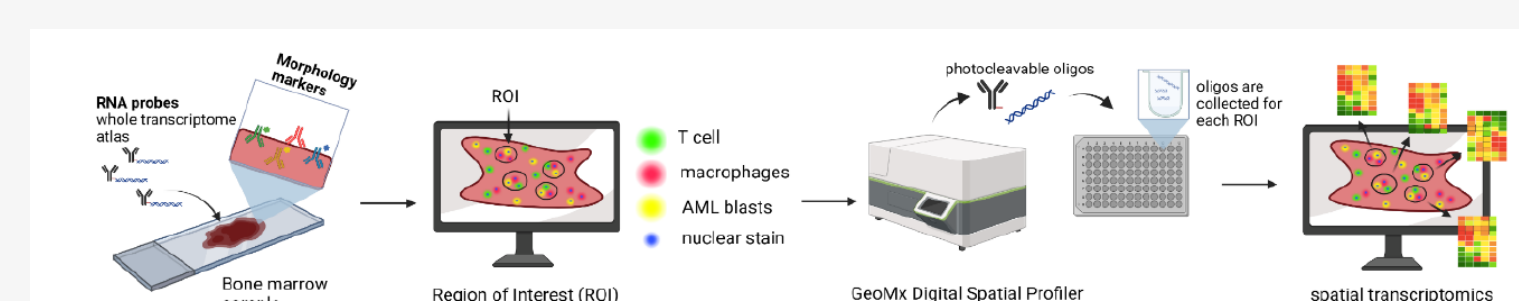


Abb 1: Semantischer Ablauf von *spatial transcriptomics* Untersuchungen am Knochenmark

- » **Überkommen der Therapieresistenz durch Beeinflussung des Immunsystems, des Inflammasoms und des Mikrobioms der Patienten**

**Autoren:** Prof. Dr. Dr. M von Bergwelt (LMU), Prof. Dr. K. Spiekermann (LMU), Prof. Dr. M. Subklewe (LMU), Prof. Dr. K. Götze (TUM), Dr. M. Verbeek (TUM), Prof. Dr. med. Hendrik Poeck (UKR), Prof. Dr. M Edinger (UKR), Prof. Dr. S. Krause (UKER), Dr. W. Rösler (UKER), Prof. Dr. C. Schmid (UKA), PD Dr. A. Rank (UKA), Fr. Dr. S. Kraus (UKW)