

## Zusammenfassung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste bösartige B-Zell Erkrankung in der westlichen Welt. Das Überleben von CLL-Zellen hängt stark von einer Mikroumilieu ab, in der eine rege, wechselseitige zelluläre Kommunikation zwischen den Zellen stattfindet, und eine vermeintlich schützende und versorgende Umgebung darstellt. Ursprünglich als zentrales Effektormolekül des B-Zellrezeptor Signalwegs identifiziert, kommt nach heutigem Kenntnisstand, der LYN Kinase eine weitaus bedeutendere Rolle in den Zellen des Knochenmarks und des nicht-blutbildenden Systems zu. Es wurde gezeigt, dass LYN an zahlreichen zellulären Prozessen wie der Proliferation, Migration und Adhäsion beteiligt ist, was diese Kinase zu einem geeigneten Ziel in der Krebstherapie macht. Unsere Forschungsgruppe konnte zeigen, dass LYN für die Bildung eines Mikromilieus wesentlich ist und das Fortschreiten der Leukämie im CLL-Mausmodell ermöglicht. Darüber hinaus zeigten Lyn-defiziente Mausmakrophagen *in vitro* eine stark eingeschränkte Versorgungsleistung gegenüber CLL-Zellen, was Makrophagen zu einem sehr wichtigen Zelltyp für das CLL-Wachstum macht. In dieser Studie untersuchten wir die Bedeutung der LYN-Expression in einem murinen Hochrisikomodell der CLL. Dazu haben wir ein murines CLL Modell (E $\mu$ -TCL1) mit einem B-Zell spezifischen Trp53-Knockout erzeugt und mit Lyn-defizienten Mäusen gekreuzt (TCL1<sup>+/wt</sup>;

CD19Cre<sup>cre/wt</sup>; p53<sup>fl/fl</sup>; Lyn<sup>-/-</sup>; benannt TCPL). TCPL-Tiere weisen im Vergleich zur entsprechenden TCP-Kontrollkohorte (TCL1<sup>+wt</sup>; CD19Cre<sup>cre/wt</sup>; p53<sup>fl/fl</sup>) eine signifikant verminderte CLL Entwicklung auf. TCPL-Mäuse haben eine reduzierte Leukozytenzahl im peripheren Blut und zeigen in der Post-Mortem-Untersuchung eine verringerte Infiltration des lymphatischen Gewebes. TCPL-Tiere ähneln TCL1<sup>+wt</sup>, Lyn<sup>-/-</sup> Mäusen, mit einem noch stärker ausgeprägten und gravierenderen Phänotyp, der wahrscheinlich auf den Verlust von Trp53 im B-Zell-Kompartiment zurückzuführen ist.

Darüber hinaus transplantierten wir CLL-Zellen der TCP-Tiere in LYN<sup>-/-</sup> und WT-Tiere und entdeckten einen neuen Transplantationsphänotyp, der sich von der normalen TCL1<sup>+</sup>-Transplantation unterscheidet. Markant ist die schnelle Infiltration der lymphatischen Organe bevor der anwachsende CLL-Klon im Blutkreislauf nachweisbar wird, was auf ein (transformiertes) Lymphom-Modell hindeutet. Um weitere Einblicke in den LYN-assoziierten molekularen Mechanismus in Makrophagen in einem vollständig humanen Kokultur-System zu erhalten, haben wir eine Kokultur aus CLL-Zellen und Makrophagen etabliert. Lyn-defiziente THP1-Makrophagen zeigen verringerten CLL Zellsupport und um dem Phänomen auf den Grund zu gehen, haben wir eingehende Multi-Omics Analysen durchgeführt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die, von Lyn abhängigen und veränderten zellulären Signalnetzwerke zu einer erhöhten zellulären Adhäsion von

LYN-Knockout THP1-Makrophagen führen, während andere wichtige zelluläre Prozesse massiv herunterreguliert werden.

Des Weiteren führten wir eine Multiplex-Immunhistochemie von menschlichem CLL-Lymphknotengewebe durch, die zeigte, dass die LYN-Kinase in CD68<sup>+</sup>-Makrophagen im Vergleich zu gesundem Kontrollgewebe deutlich stärker exprimiert wird, was die Bedeutung von LYN in CLL-assoziierten Makrophagen unterstreicht.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass die Expression von LYN auch für das Fortschreiten bei der Trp53-defizienten CLL in Mäusen wichtig ist und liefern weitere Einblicke in die mechanistische Rolle von LYN in Makrophagen der Mikroumgebung der humanen CLL.