

Sabine Stöckigt
Dr. med.

Der Einfluss von genetischen Polymorphismen in Zytokinen (Interleukin-2, Interleukin-10 und Transforming Growth Factor- β 1) auf die Chemotherapieresponse und das Überleben von Bronchialkarzinompatienten

Geboren am 01.02.1976 in Bad Soden /Ts
Staatsexamen am 01.12.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin/ DKFZ
Doktorvater: Privatdozent Dr. med. Jürgen R. Fischer

Die vorliegende Arbeit ging erstmalig der Frage nach, inwieweit genetische Polymorphismen in Zytokinen (IL-2, IL-10 und TGF- β 1) einen Einfluss auf die Chemotherapieresponse und das Überleben in Bronchialkarzinompatienten haben. Das Bronchialkarzinom stellt in der Bevölkerung westlicher Länder die häufigste Tumorerkrankung dar, gleichzeitig auch die am häufigsten zu vermeidende Tumorerkrankung, da als Hauptrisikofaktor das inhalative Zigarettenrauchen gilt. Es ist bekannt, daß genetische Polymorphismen in o.g. Zytokingenen einen Einfluss auf die Zytokinspiegel im Patientenserum und in der Tumorumgebung haben. Auch ist bekannt, dass unterschiedlich hohe Zytokinspiegel im Serum und der Tumorumgebung einen Einfluss auf die Chemotherapieresponse haben. Nun stellte sich die Frage, ob es womöglich einen direkten Einfluss der genetischen Polymorphismen in den Zytokinen IL-2, IL-10 und TGF- β 1 auf die Chemotherapieresponse gibt. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Patienten an der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg im Rahmen einer großen prospektiven fortlaufenden Fall- Kontroll- Studie des DKFZ rekrutiert und insgesamt 303 Patienten mit der Primärdiagnose eines Bronchialkarzinoms in die Auswertung aufgenommen. Die zu untersuchenden SNPs *IL-2 T384G*, *IL-10 G1082A* und *C819T*, *TGF- β 1 G800A* und *C509T* wurden im Labor genotypisiert und lagen für die Auswertung zur Korrelation mit den neu erhobenen klinischen Daten bereits vor. Zur Beurteilung der Chemotherapieresponse wurde zu jedem Patienten ein Set aus 2 Röntgen-Bild-Paaren beurteilt. Es wurde mit einem Lineal jeweils die Tumorgroße vor Chemotherapiebeginn und nach Gabe des 2. Zyklus Chemotherapie gemessen. Anhand der Resultate erfolgte eine klinische Bewertung mit Zuordnen der Patienten in die jeweiligen Responsegruppen (complete remission, partial remission, stable disease, progressive disease). Die statistische Auswertung erfolgte für das Gesamtkollektiv sowie für das SCLC- und NSCLC- Unterkollektiv. Für die einzelnen Genotypen wurden mittels Bestimmung der Odds Ratios das Risiko berechnet, nicht auf eine Chemotherapie anzusprechen. Zusätzlich wurde für die einzelnen Genotypen mittels Bestimmung der hazard ratios das Sterberisiko ermittelt und mit dem Cox-Regressionsmodell Unterschiede im Überleben der untersuchten Kollektive gesucht. Die graphische Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt mit dem Verfahren nach Kaplan und Meier. Die statistischen Auswertungen fanden durch die Abteilung für Biostatistik am DKFZ statt. Die Auswertungen ergeben ein signifikantes Ergebnis im NSCLC- Unterkollektiv für den heterozygoten CT- Genotyp im *IL-10 C819T* Polymorphismus. Patienten mit diesem Genotyp haben ein signifikant erniedrigtes Risiko Non-Responder auf die Chemotherapie zu sein (OR=0.19 KI 0.04-0.91). Nach unseren Ergebnissen scheinen diese Patienten jedoch tendentiell eher ein erhöhtes Sterberisiko zu haben (HR=1.89 KI 0.74-4.79), wobei das Ergebnis nicht signifikant ist. Diese Diskrepanz ist

möglicherweise auf immunologische Wirkmechanismen in der Mikroumgebung des Tumors zurückzuführen. Dies könnte möglicherweise auch die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Patienten mit einem SCLC und einem NSCLC erklären. Zu berücksichtigen wäre hier auch die unterschiedliche Tumorbilogie der beiden Krebsarten. Unser signifikantes Ergebnis bezüglich Chemoresponse bei Vorliegen des o.g. Genotyps deckt sich mit einer Untersuchung über den Einfluss des *IL-10 G1082A* Polymorphismus auf die Therapieresponse mit Prednison bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Hier konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen des homozygoten GG- Genotyps ein niedrigeres Risiko für eine schlechte Therapieresponse vorzuliegen scheint. Diese Aussage deckt sich mit unseren Ergebnissen bezüglich der Therapieresponse bei Bronchialkarzinompatienten. Für alle anderen vier SNPs erreichen die Ergebnisse kein Signifikanzniveau und zeigen teils kein Risiko und bestenfalls bei Vorliegen eines bestimmten Genotyps Tendenzen für ein eventuell bestehendes erhöhtes oder erniedrigtes Risiko Non-Responder auf eine Chemotherapie zu sein oder ein erhöhtes bzw. erniedrigtes Sterberisiko zu haben. Aufgrund dieser überwiegend nicht signifikanten Ergebnisse können unsere Hypothesen, dass Patienten mit einem bestimmten zugrundeliegenden Genotyp ein möglicherweise erhöhtes Risiko haben nicht auf eine Chemotherapie anzusprechen und möglicherweise eine veränderte Überlebensdauer haben, nicht bestätigt werden. Es können allenfalls Tendenzen gesehen werden. Es scheinen jedoch größere Studien mit größerer Fallzahl notwendig zu sein, um eine Signifikanz der Ergebnisse zu erreichen. Eventuell könnte eine Haplotypanalyse für den *IL-10 C-819T* Polymorphismus durchgeführt werden, wenn möglich mit größeren Fallzahlen. Ein weiterer interessanter Forschungsaspekt wäre eine Auswertung für den Einfluß genetischer Polymorphismen in Genen von *IL-2*, *IL-10* & *TGF-β1* auf das Ansprechen einzelner bestimmter Chemotherapeutika, z.B. Platine, Etoposid, Gemcitabin. Bisläng scheint sich der Forschungsschwerpunkt für genetische Polymorphismen möglicherweise eher im Bereich von DNA- Reparaturgenen und im Metabolismus anzusiedeln. Die vorliegende Arbeit reiht sich in die derzeitige Diskussion über den Einfluß der Zytokine auf die Immunantwort im Menschen, auf die beim Menschen am häufigsten vorkommenden Krebsarten (u.a. Lungenkrebs) und ihre mögliche Bedeutung als prädiktive Marker in der Tumordiagnostik zu fungieren, ein. Sie legt möglicherweise einen Grundstein für die klinische Zukunftsfrage, inwieweit über Kenntnis der Genotypen des einzelnen Patienten eine individuelle Chemotherapie angestrebt werden kann.