



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Krankheits- und stadienspezifische Transkriptionssignaturen
humaner endogener Retroviren in Leukämien**

Autor: Simone Gad
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Wolfgang Seifarth

Trotz der jüngsten Erfolge in der Behandlung myeloischer Leukämien bleibt der Übergang in fortgeschrittene Erkrankungsphasen, welcher durch eine rasche Expansion therapierefraktärer Blasten gekennzeichnet ist, eine therapeutische Herausforderung. Dies ist unter anderem auf einen zunehmenden Verlust der genetischen Stabilität von Tumorzellen zurückzuführen. Humane endogene Retroviren (HERV) gehören zur Gruppe genomischer Retroelemente, die nachweislich an intragenomischen Rearrangierungen beteiligt sind und damit Einfluss auf die genetische Stabilität von Zellen nehmen. Sie umfassen ungefähr 9 % des menschlichen Erbguts. Eine veränderte Aktivität dieser genetisch mobilen Elemente wurde bereits mehrfach mit soliden Tumoren in Zusammenhang gebracht.

Mit dieser experimentellen Arbeit sollte gezeigt werden, ob das Auftreten bzw. Fortschreiten myeloischer Leukämien mit einer Änderung der transkriptionellen Aktivität von HERV assoziiert ist und ob sich dabei krankheitstypische oder stadienspezifische Signaturen abgrenzen lassen. Hierzu wurde eine vergleichende HERV-Expressionsanalyse anhand CD34⁺-Zellen von Patienten mit chronischer (n = 25) bzw. akuter (n = 5) myeloischer Leukämie sowie entsprechenden Zellen aus Nabelschnurblut (n = 10) durchgeführt. Methodisch kam ein oligonukleotidbasierter retroviruspezifischer Microarray (RetroArray) zum Einsatz, mit dessen Hilfe die meisten der bislang bekannten retroviralen *pol*-Sequenzen endogener Retroviren erfasst und ihren Familien zugeordnet werden können. Während für die chronische Phase der CML und die AML eine Steigerung bzw. selektive Aktivierung der HERV-Transkription im Vergleich zur gesunden Referenzgruppe konstatiert werden konnte, war in der Blastenkrise eine allgemeine Repression festzustellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen daher eine Assoziation distinkter HERV-Aktivitäten mit myeloischen Leukämien. Mehrere erkrankungsspezifische Transkriptionssignaturen, insbesondere für die AML, konnten charakterisiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden somit erstmals genomweite HERV-Signaturen für normale und maligne hämatopoietische Zellen identifiziert. Es wurden differentiell regulierte HERV-Proviren charakterisiert, deren variable Transkriptionsaktivitäten mit dem Auftreten myeloischer Leukämien assoziiert sind. Des Weiteren wurde eine generelle Haupteigenschaft von HERV bestätigt, nämlich die interindividuelle Variabilität im ansonsten gewebetypischen Expressionsmuster. Ausgehend von dieser Initialstudie können weiterführende experimentelle Untersuchungen zeigen, ob die hier identifizierten HERV-Elemente eine Rolle bei der Entstehung und Progression myeloischer Leukämien einnehmen und inwieweit sie als zukünftige molekulare Verlaufsmarker bzw. als neuartige therapeutische Angriffspunkte geeignet sind.