

Lena Franziska Knöfel
Dr. med.

Einfluss von Polymorphismen in apoptoserelevanten Genen auf das Chemotherapieansprechen und die Prognose bei Lungenkrebspatienten

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Thomas

Chemotherapiepatienten zeigen interindividuelle Unterschiede im Ansprechen und in der Toxizität der Therapie. Eine mögliche Ursache für diese Schwankungen könnten Polymorphismen im Patientengenom sein. Ziel der Pharmakogenetik ist es unter anderem diese Polymorphismen zu finden und für eine nach Wirkung und Toxizität individualisierte Therapie zu nutzen.

Chemotherapeutika induzieren den Zelltod von Tumorzellen unter anderem durch die Induktion des intrinsischen und des extrinsischen Apoptosesignalweges. Ist es der Zelle nicht möglich Apoptose auszulösen kann es zu einer Resistenz gegenüber der Chemotherapie kommen. Die Effektivität einer Chemotherapie hängt also nicht nur von der Wirkungskraft des Chemotherapeutikums selbst ab, sondern auch von der Möglichkeit der Zelle Apoptose zu induzieren. Aus diesem Grund will die vorliegende Dissertation die folgende Fragestellung beantworten: Können die Polymorphismen *FAS* G-1377A (rs2234767), *FAS* A-670G (rs1800682), *FAS* T-690C (rs2234768), *FASL* C-844T (rs763110), *BAX* G-248A (rs4645878), *Bcl-2* C-938A (rs2279115), *Bcl-x* rs6121172 A>C und *Bcl-x* rs11550478 A>G in apoptoserelevanten Gene das Chemotherapieansprechen, die Zeit bis zur Progression und die Überlebenszeit von Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom beeinflussen?

Die vorliegende Doktorarbeit stellt einen Teil einer seit 1999 laufenden, prospektiven Studie zum Chemotherapieansprechen dar. In die vorliegende Arbeit wurden bis 2007 insgesamt 420 Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom und einer first-line Chemotherapie eingeschlossen. Die untersuchten Polymorphismen wurden mittels PCR und anschließender Schmelzkurvenanalyse mit dem LightCycler480 und mittels PCR-RFLP-Analyse aus peripheren Blutlymphozyten der Patienten genotypisiert. Zur Beurteilung des Chemotherapieansprechens wurden ORs und 95% KI für das Risiko ein Non-Responder zu sein, berechnet. Für die Analyse der Zeit bis zur Progression und der Überlebenszeit wurden HRs mit 95% KI und Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Es wurden außerdem Haplotypen und Diplotypen für *FAS* G-1377A und *FAS* A-670G, sowie kombinierte Genotypen für *FAS* G-1377A, *FAS* A-670G, *FASL* C-844T berechnet. Ein Vergleich der Erhebung des Chemotherapieansprechens mit Röntgen und CT wurde ebenfalls durchgeführt.

Es wurden Genotypisierungsmethoden für *FAS* G-1377A, *FAS* A-670G, *FAS* T-690C, *BAX* G-248A, *Bcl-2* C-938A, *Bcl-x* rs6121172 A>C und *Bcl-x* rs11550478 A>G neu entwickelt. Außerdem wurden bereits publizierte Genotypisierungsmethoden für *FASL* C-844T, *BAX* G-248A und *FAS* G-1377A etabliert.

Es konnte ein signifikanter Einfluss von *FAS* G-1377A auf die Zeit bis zur Progression (HR 1,49; KI 1,03-2,16) und die Überlebenszeit (HR 1,64; KI 1,11-2,41) in der Gruppe der SCLC-Patienten festgestellt werden. Der CC-Genotyp des Polymorphismus *Bcl-2* C-938A beeinflusst die Zeit bis zur Progression (HR 2,25; KI 1,34-3,78) und die Überlebenszeit (HR 2,83; KI 1,64-4,87) von SCLC-Patienten negativ. Außerdem beeinflusst das G-Allel des Polymorphismus *FAS* A-670G die Überlebenszeit von SCLC-Patienten (HR 1,64; KI 1,08-2,48) negativ. Die Haplotypen-, Diplotypen und die kombinierte Genotypenanalyse spiegeln weitgehend die Ergebnisse der Einzeluntersuchungen wider. Der Vergleich der Chemotherapieerhebung mit Röntgen und CT führte zu dem Ergebnis, dass die unterschiedlichen Erhebungsformen einen Streufaktor darstellen, der das Chemotherapieansprechen zu einem ungenaueren Parameter als die Zeit bis zur Progression und die Überlebenszeit macht. Eine einseitige Beeinflussung der Ergebnisse wurde aber nicht festgestellt.

Die vorliegende Studie ist die erste Studie zum Einfluss der untersuchten Polymorphismen auf das Chemotherapieansprechen und die Zeit bis zur Progression bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom. Außerdem ist sie die erste Studie zum Einfluss von *FAS* T-690C, *BAX* G-248A, *Bcl-2* C-938A, *Bcl-x* rs6121172 A>C, *Bcl-x* rs11550478 A>G auf die Überlebenszeit von Patienten mit einem Bronchialkarzinom und die erste Studie für *FAS* G-1377A, *FAS* A-670G und *FASL* C-844T auf die Überlebenszeit bei Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Der negative Einfluss des CC-Genotyps von *Bcl-2* C-938A auf die Zeit bis zur Progression und auf die Überlebenszeit von SCLC-Patienten ist unerwartet, da das C-Allel mit einer niedrigeren *Bcl-2*-Expression assoziiert ist und dies zu einer vermehrten Apoptoseinduktion und einer besseren Prognose führen sollte. Allerdings stimmen die Ergebnisse mit Studien zum Einfluss des Polymorphismus auf das Überleben von Patienten mit anderen Krebsentitäten, wie zum Beispiel dem Mammakarzinom, überein.

Der negative Einfluss des A-Allels des Polymorphismus *FAS* G-1377A auf die Zeit bis zur Progression und auf die Überlebenszeit von SCLC-Patienten deckt sich mit der Annahme, dass das A-Allel zu einer verringerten *FAS*-Expression und damit zu einer geringeren Apoptoseinduktion führt. *FAS* G-1377A konnte bis jetzt noch in keiner anderen Studie mit der Zeit bis zur Progression oder mit der Überlebenszeit bei Krebspatienten assoziiert werden.

Der negative Einfluss des G-Allels des Polymorphismus *FAS* A-670G auf die Überlebenszeit von SCLC-Patienten deckt sich mit Daten zur Überlebenszeit von Patienten mit einem kolorektalem Karzinom. Der in der Literatur beschriebene negative Effekt des G-Allels auf die Überlebenszeit von NSCLC-Patienten konnte nicht bestätigt werden. Dies könnte in den unterschiedlichen Fallzahlen und im unterschiedlichen Design der Studien begründet liegen.

Die signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Studie betreffen hauptsächlich Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom. Sollten sich die Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen, könnte

dies dazu führen, dass *FAS* G-1377A, *FAS* A-670G und *Bcl-2* C-938A für das kleinzellige Bronchialkarzinom als prognostische Marker berücksichtigt werden.