

Tobias Meißner  
Dr. sc. hum.

## **Entwicklung und Implementierung eines genexpressionsbasierten Befundes zur Risikostratifikation und Identifikation von Zielstrukturen bei an Multiplem Myelom erkrankten Patienten**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Möhler

Das Multiple Myelom ist eine maligne, lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung, die durch eine unkontrollierte Vermehrung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Charakteristisch ist eine molekulare Heterogenität, welche sich auf das Überleben auswirkt, mit einer Überlebensdauer von wenigen Monaten bis zu mehr als 15 Jahren. Die Erfassung von Risiko und der zugrunde liegenden molekularen Heterogenität können mittels Genexpressionsanalysen durchgeführt werden. Jedoch findet deren Anwendung in der klinischen Routine mangels entsprechender Verfahren zur prospektiven Erfassung des individuellen Risikos und zur Generierung von Patientenberichten noch wenig Verbreitung. Des Weiteren fällt es oftmals schwer, verschiedene Risikostratifikationen zu interpretieren und daraus eine prognostische Aussage abzuleiten.

Im Zuge dieser Arbeit standen Genexpressionsdaten (Affymetrix HGU-U133 Plus 2.0 Microarrays) von CD138 aufgereinigten Myelomzellproben von 280 unbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom zur Verfügung. Klinisch prognostische Faktoren und chromosomale Aberrationen wurden ermittelt. Die Microarrays wurden einer Qualitätskontrolle unterzogen; aus 262 der Microarrays wurde eine Referenzkohorte generiert.

Das Ziel dieser Arbeit war die Erstellung einer nicht-kommerziellen Open-Source Software (GEP-R) zur prospektiven Generierung eines individuellen, genexpressionsbasierten Patientenbefundes. Zur Softwareentwicklung wurde die Sprache R verwendet. Um einen neuen Patienten prospektiv klassifizieren zu können, wurde die „documentation by value“-Strategie für GC-RMA vorverarbeitete Daten erweitert und genutzt, um die quantitativen Daten aus der Vorverarbeitung der Referenzkohorte zu dokumentieren. Die Risikostratifikation eines individuellen Patienten basiert auf den dokumentierten Vorverarbeitungsdaten der Referenzkohorte. Hierbei werden die Expressionsdaten des individuellen Patienten so behandelt, als sei dieser Teil der Referenzkohorte. Dies erlaubt eine vergleichbare Risikostratifikation.

Folgende Entwicklungsschritte bis zur abschließenden GEP-R Software wurden durchgeführt: i) Implementierung der „documentation-by-value“-Strategie für GC-RMA Vorverarbeitung, ii) Qualitätskontrolle der Proben und Definition von klinisch anwendbaren Qualitätskontrollparametern, iii) Entwicklung einer Identitätskontrolle, iv) Generierung einer Referenzkohorte, v) Programmierung der grafischen Benutzeroberfläche, und vi) Integration von Qualitätskontrolle, Identitätskontrolle, sowie publizierte Klassifikationen, Risikostratifikationen und Identifikation bekannter therapeutische Targets innerhalb der Software.

Weiterhin wurden genexpressionsbasierte Risikofaktoren und klassische Risikofaktoren zu einer einzigen Risikostratifikation zusammengefasst. Der daraus resultierende HM-Meta-

Score definiert sich als die Summe über die gewichteten Faktoren genexpressionsbasierter Risikostratifikationen (UAMS-, IFM-Hochrisiko-Score), Proliferation, ISS-Stadium, Translokation t(4;14) sowie die Expression von prognostischen Zielstrukturen (AURKA, IGF1R), für welche klinische Inhibitoren existieren. Der HM-Meta-Score definiert drei sich bezüglich des Überlebens signifikant unterscheidende Gruppen mit 13,1%, 72,1% und 14,7% der Patienten mit einer 6-JahresÜberlebenswahrscheinlichkeit von 89,3%, 60,6% und 18,6%.

Die GEP-R Software bietet eine benutzerfreundliche Oberfläche für Ärzte und wissenschaftlich Mitarbeiter mit Funktionalität unter Linux und Windows Betriebssystemen und erlaubt eine individuelle, prospektive Risikostratifikation, die Erfassung von therapeutischen Zielstrukturen sowie die Integration prognostischer Faktoren. Dies wird anschaulich in einem PDF-basierten Patientenbefund zusammengefasst. Weiterhin ist es möglich, die Software um neue Parameter zu erweitern und auf andere Tumorentitäten zu übertragen.

Die vorliegende Arbeit trägt zur Anwendung und Weiterentwicklung der Genexpression im Zusammenhang mit klinischen Studien sowie für Patienten mit Multiplem Myelom in der klinischen Routine bei.