

Dominic Braunagel

Dr. med.

Einfluss genetischer Polymorphismen der NME1 Promotorregion auf Therapieansprechen und Überleben bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Ulrich Mahlknecht, PhD

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine besonders heterogene, durch eine Vielzahl von Untergruppen geprägte Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine klonale Expansion unreifer Zellen der myeloischen Reihe. Eines der meist verwendeten Chemotherapeutika in der Standardtherapie der AML ist der Antimetabolit Ara-C (Cytarabin). In der letzten Zeit konnte in zahlreichen Studien ein interindividuell verschiedenes Ansprechen auf Zytostatika, wie Ara-C (Cytarabin), in AML Patienten gezeigt werden. Dabei scheinen Unterschiede auf genetischer Ebene und damit möglicherweise verbundene Veränderungen in der Expression und / oder der Funktion von Arzneimittel metabolisierenden Enzymen eine wichtige Rolle zu spielen. Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs, engl. Single Nucleotide Polymorphisms) können dabei leicht herangezogen werden um diese interindividuellen Unterschiede im Nebenwirkungsprofil und Therapieansprechen auf genetischer Ebene zu erklären.

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss von NME1 Promotor SNPs auf Gesamtüberleben, erkrankungsfreies Überleben und therapieassoziierten Nebenwirkungen von AML Patienten unter Standardchemotherapie (einschließlich Ara-C) zu untersuchen. Der Fokus lag dabei auf SNPs in der Promotorregion des NME1 Gens (Alias NDPK-A, Nukleosid-Diphosphat-Kinase), welche die Promotoraktivität und so die Expression des NME1 Gens beeinflussen können. Unsere Analysen umfassten dabei ausschließlich valide SNPs aus der Literatur: NME1 Promotor SNP -1427 T/C (rs16949649), -1266 T/C (rs3760467), -1244 A/T (rs3760468), -1183 T/G (rs3760469), -835 C/T (rs2302254), deren Validität durch diese Arbeit bestätigt werden konnte. Die 360 an AML erkrankten und in diese Studie eingeschlossenen Patienten entstammen der multizentrischen AML96 Studie und wurden zwischen 1996 und 2003 behandelt. Obwohl das Gesamtüberleben, das erkrankungsfreie Überleben und therapieassoziierten Nebenwirkungen in der AML96 Studie prospektiv erfasst

wurden, erfolgte die Korrelation der SNPs mit den oben genannten klinischen Parametern in retrospektiver Weise. Die Nukleosid-Diphosphat-Kinase katalysiert den letzten Phosphorylierungsschritt im Metabolismus von Ara-C zu Ara-CTP. Der Einbau von Ara-CTP in die DNS induziert Apoptose und blockiert die DNS Synthese.

Es konnte in unserer Arbeit keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den oben genannten SNPs und dem Gesamtüberleben oder dem erkrankungsfreien Überleben hergestellt werden. Der Genotyp T_T des NME1 Promotor SNP -835 C/T (rs23022549) konnte im Vergleich zum Genotyp C_C im Kruskal-Wallis-Test als Risikofaktor für eine niedrige Thrombozytenkonzentration ($p=0.03$) und im χ^2 Test als Risikofaktor für einen besseren ECOG-Performance-Status 3/4 ($p=0,002$) zum Zeitpunkt der Diagnose identifiziert werden. Patienten des Genotyps T_T NME1 Promotor SNP -835 C/T (rs23022549) hatten ein signifikant höheres Risiko für Neurotoxizität Grad 3/4 (18,8 %) im Vergleich zu Patienten des Genotyps T_C (2,8 %) im χ^2 Test ($p=0,035$) (6,8 % der Patienten des Genotyps C_C litten an Neurotoxizität). Multivariate Testverfahren mit Neurotoxizität als Endpunkt konnten den Genotyp T_T des NME1 Promotor SNPs -835 C/T (rs2302254) als unabhängigen Risikofaktor für Neurotoxizität Grad 3/4 identifizieren.

Mit dem NME1 Promotor SNP -873 C / T (rs2302254) Genotyp T_T identifizierten wir einen neuen unabhängigen Risikofaktor für Ara-C assoziierte Neurotoxizität in AML Patienten. Ara-C induzierte Neurotoxizität gehört zu den wichtigsten Nebenwirkungen während AML Chemotherapie. Es induziert neuronalen Zelltod durch die Induktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die die DNS schädigen und das p53 abhängige Apoptose-Programm einleiten. Aktuelle Daten zeigen, dass die Gaben von N-Acetylcystein (NAC) für 14 Tage in der Lage sind, Ara-C induzierte Verhaltensdefizite und zelluläre Kleinhirnveränderungen im Rattenmodell zu verhindern. Weitere Studien sind notwendig um die präventive Gabe von N-Acetylcystein für bestimmte genetische Risikogruppen zu bestätigen.