

Nihal Bulut  
Dr. med.

## **Untersuchung des Einflusses genetischer Polymorphismen Cytarabin-metabolisierender Enzyme auf Therapieansprechen und Therapie-assoziierte Nebenwirkungen am Beispiel der Akuten Myeloischen Leukämie**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. U. Mahlknecht

Cytarabin (Ara-C) ist eines der wirksamsten Chemotherapeutika in der Standardbehandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML). Der Behandlungserfolg mit Cytarabin ist jedoch sowohl durch signifikante inter-individuelle Unterschiede im Metabolismus als auch durch die Resistenz gegenüber dieser Substanz limitiert. Die Variabilität der DNA-Sequenz, wie zum Beispiel Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs), können die Expression oder die Aktivität von Enzymen beeinflussen, welche wiederum dadurch spezifische Wirkstoffspiegel bewirken und zum Teil für die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie verantwortlich sind.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Analyse von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) von drei Genen, welche drei Schlüsselenzyme des Ara-C-Metabolismus kodieren: die *Desoxycytidinkinase (DCK)*, die *Cytidineaminase (CDA)* und die *Desoxycytidyldeaminase (DCTD)*. Dabei wurden die DNA-Proben von insgesamt n = 360 kaukasischen und mit Cytarabin behandelten Patienten analysiert.

Dabei kam es zu folgenden Ergebnissen:

1. Unsere Analysen bestätigten das Vorhandensein von SNPs innerhalb der DCK- (C364T=SNP7) und CDA- (A79C=SNP1, G-88A=SNP2, A-92G=SNP4, C-451T=SNP5) Gene. Im Gegensatz dazu waren andere vermeintliche SNPs DCK (A727C=SNP8), CDA C-897A=SNP6, G208A=SNP3 und, DCTD A172G=SNP9 in unserer Patientenpopulation nicht vorhanden.

2. Nur die Allelfrequenzen von CDA SNPs A79C, A-92G und C-451T befanden sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht und wurden in die weiteren Analysen mit einbezogen. Zudem standen diese drei SNPs im Kopplungsgleichgewicht. Dieses Ergebnis ist kongruent mit den Ergebnissen früherer Studien.

3. In einer Korrelationsanalyse dieser SNPs mit dem Therapieansprechen, der Arzneimitteltoxizität und dem klinischen Ergebnis erwies sich CDA SNP C-451T als ein unabhängiger prognostischer Parameter sowohl für die arzneimittelinduzierte Toxizität während der Induktionschemotherapie als auch für die 5-Jahresüberlebensrate.

4. Mit den Ergebnissen unserer Studie konnten wir die klinische Relevanz der früheren Ergebnisse von Fitzgerald et al. bestätigen: Die Wirkung des CDA SNP C-451T, nämlich eine Reduktion des CDA-Expressionsspiegels und der CDA-Enzymaktivität, führt zu einer schlechteren 5-Jahres-Überlebensrate und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer toxischen Nebenwirkung mit der Standarddosis der Ara-C-Therapie.

Um die Rolle dieses SNPs weiter zu klären, sind zusätzliche klinische Studien in großem Umfang nötig, die sich zusätzlich auf eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation fokussieren. Dieser Weg kann neue therapeutische Ansätze liefern, um die interindividuellen Unterschiede im Therapieansprechen in der Zukunft besser zu verstehen und differentialtherapeutisch in die Therapieplanung zu integrieren.