

Hilal Orr

Dr. med.

## **Cytochrom P450- und Glutathion-S-Transferase-Polymorphismen bei Multiplem Myelom und Non-Hodgkin-Lymphomen**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Alwin Krämer

Seit langem ist bekannt, dass eine Vielzahl von Stoffen aus unserer Umwelt mutagene und kanzerogene Effekte auf den Menschen ausüben. Abgeleitet von der Tatsache, dass fremdstoffmetabolisierende Enzyme eine wesentliche Rolle in der Metabolisierung von chemischen Substanzen spielen und damit die Suszeptibilität gegenüber Tumorerkrankungen modulieren, war es das Ziel dieser Arbeit, in einer Fall-Kontroll-Studie Polymorphismen der GST- und CYP1A1-Enzyme (CYP1A1\*2A, CYP1A1\*2B, CYP1A1\*4, GSTM1, GSTT1) hinsichtlich ihrer Häufigkeitsverteilung bei Multiplem Myelom und Non-Hodgkin-Lymphomen zu untersuchen.

Zusammengefasst konnten wir folgendes feststellen:

1. Weder GSTM1-, GSTT1-null-Genotyp noch CYP1A1\*2A- oder CYP1A1\*4-Allele gehen mit einem erhöhten Risiko an einem NHL oder MM zu erkranken einher.
2. Bezüglich der Häufigkeit des CYP1A1\*2B-Allel ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe einerseits und dem MM-Kollektiv (OR=0.30, P=0.04) sowie dem NHL-Kollektiv (OR=0.47, P=0.16) andererseits festzustellen. Dieser Unterschied wurde beim Zusammenfassen von NHL- und MM-Kollektiven signifikanter (OR=0.38, P=0.04). Das Vorhandensein des CYP1A1\*2B-Allels scheint somit protektiv in Bezug auf die Entwicklung einer MM- oder NHL-Erkrankung zu sein.
3. Der Vergleich der Allelfrequenzen der o.g. Genpolymorphismen bei Bronchialkarzinomen einerseits und malignen hämatologischen Erkrankungen andererseits legt nahe, dass ursächliche Risikofaktoren bei MM und NHL ähnlich sind. Diese Risikofaktoren weichen jedoch von denen des Bronchialkarzinoms und anderen hämatologischen Erkrankungen ab.

4. Bezüglich der CYP1A1\*4-Allelverteilung ergaben sich zwischen der Kontrollgruppe und der MM-, NHL-Gruppe bzw. nach dem Zusammenfassen der NHL- und MM-Gruppen keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Nach Unterteilung der NHL-Gruppe in indolente und aggressive B-NHL konnte eine signifikant höhere Frequenz für dieses Allel in der Gruppe der aggressiven B-NHL (22.2%) gegenüber der Gruppe der indolenten B-NHL (7.6%) beobachtet werden (OR=3.48, P=0.03). Somit scheint das CYP1A1\*4-Allel mit etwa 3,5-fach höherer Wahrscheinlichkeit an einem hochmalignen B-NHL zu erkranken, vergesellschaftet zu sein.
5. Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem der von uns untersuchten Genpolymorphismen und der rezidivfreien Überlebenszeit nach Knochenmarktransplantation bei Patienten mit MM. Möglicherweise stellen die Melphalan-Therapie und die anschließende Erhaltungstherapie mit Interferon und Thalidomid nach Knochenmarktransplantation keine Substrate für die in dieser Arbeit untersuchten Genpolymorphismen dar.