



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Detektion und funktionelle Charakterisierung genomischer
Veränderungen in der Akuten Promyelozytenleukämie**

Autor: Marion Klaumünzer
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. D. Nowak

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) gehört zu den myeloischen Neoplasien und wird in der französisch-amerikanisch-britischen (FAB) Klassifikation als AML M3 bezeichnet. Kennzeichen der APL ist das Auftreten der Genfusion zwischen den Genen *PML* („*promyelocytic leukemia*“) und *RARA* („*retinoic acid receptor α* “) die bei 95-98 % aller Patienten mit APL nachweisbar ist.

Im Gegensatz zu anderen Leukämiearten existieren zurzeit keine zuverlässigen molekularen prognostischen Marker, die eine Stratifizierung der APL-Patienten in unterschiedliche Risikogruppen erlauben.

Ziel der Arbeit war es daher, neue prognostische molekulare Marker für eine Risikostratifizierung zu suchen. In einem zweiten Schritt sollten diese dann auch funktionell charakterisiert werden, um ihre Rolle in der Pathogenese der APL aufzuklären.

In der vorliegenden Arbeit wurde eines der größten Blut- und Knochenmarkprobenkollektive von an primärer APL erkrankten Patienten ($n=93$) mittels hochauflösenden SNP 6.0-Arrays analysiert.

Insgesamt wurden 259 erworbene Aberrationen gefunden (179 heterozygote Deletionen, 82 Amplifikationen und sieben Regionen mit Verlust der Heterozygotie). Am häufigsten trat dabei eine Mikrodeletion in der chromosomalen Region 1q31.3 auf. Diese Deletion beinhaltete das bisher nicht charakterisierte Gen *EF413001* sowie die microRNAs *mir181a1* und *mir181b1*.

In multivariablen Analysen konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein der Deletion 1q31.3 als unabhängiger und alleiniger prognostischer Marker gegenüber den gängigen Stratifizierungsparametern (Alter, Leuko- und Thrombozytenzahl) für das rezidivfreie Überleben in Frage kommen könnte. So zeigten Patienten mit einer Deletion 1q31.3 ein höheres Risiko, ein Rezidiv zu erleiden als Patienten ohne diese Deletion ($p=0,0045$). Mit dem Ziel, bislang unbekannte Pathomechanismen des aggressiven Verlaufs und mögliche neue Angriffspunkte für Therapieformen zu detektieren, wurde überprüft, ob Gene in der Region 1q31.3 aberrant exprimiert oder mutiert waren. Keines der betroffenen Gene zeigte eine signifikant unterschiedliche Expression in Bezug auf den Allelstatus. Auch auf Mutationsebene konnten keine krankheitsrelevanten Veränderungen in den Genen identifiziert werden.

Im Zuge der Genexpressionsanalysen von *EF413001* konnte festgestellt werden, dass dieses in APL-Blasten > 30-fach höher im Vergleich zu gesundem Knochenmark exprimiert wurde. Daher wurde eine funktionelle Charakterisierung dieses Gens durchgeführt. Diese deuten darauf hin, dass das *EF413001* Gen vermutlich eine Rolle in der Reifung von blutbildenden Stammzellen im Knochenmark spielt, da die Genexpression von *EF413001* nach einer Induktion der Differenzierung durch ATRA um 80 % herabreguliert wurde.

Ergänzende Genexpressionsanalysen in verschiedenen gesunden Geweben zeigten, dass *EF413001* ubiquitär mit hoher Expression in $CD34^+$ -Stammzellen und im primären lymphatischen System exprimiert wird. Dies unterstützt die Hypothese, dass *EF413001* ein Gen mit Funktionen in der Stammzell-Homöostase ist und, dass eine Fehlregulation von *EF413001* eine pathogenetische Funktion in der APL inne haben könnte.

Diese Arbeit hat gezeigt, dass sich durch hochauflösende SNP-Array Analysen in der APL neue prognostische Marker erschließen lassen, die möglicherweise eine verbesserte Risikostratifizierung ermöglichen und Kandidatengene umfassen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Pathogenese der APL stehen.