Stephanie Schüssele
Dr. med.

Identifikation neuer genetischer Marker bei der akuten T-lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Die akute lymphoblastische Leukämie ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. 10-15 % der betroffenen Kinder leiden an einer T-lymphoblastischen Leukämie. Mit Hilfe der Chemotherapie können ca. 80 % der Patienten geheilt werden, etwa 20 % hingegen erleiden ein Rezidiv und haben dann eine schlechte Prognose. Um das erhöhte Rezidivrisiko frühzeitig zu erkennen und die Therapie entsprechend anpassen zu können, ist es wichtig, bereits bei der Erstdiagnose ein genetisches Risikoprofil zu erstellen. Um dies zu ermöglichen, müssen zusätzliche zuverlässige genetische Marker identifiziert und analysiert werden.

Anhand von Whole-Exome-Sequenzierung der Proben von 4 Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten (Erstdiagnose, Remission, Rezidiv) wurden 52 „Single Nucleotide Variants“ identifiziert und deren mögliche Rolle bei der Leukämogenese und der Entstehung eines Rezidivs durch Literaturrecherche analysiert. Die *STAT5B*-Mutation STAT5B N642H, die bei 2 Patienten zu finden war und bereits im Zusammenhang mit der „Large Granular Lymphocyte Leukemia“ und der T-lymphoblastischen Leukämie beschrieben wurde, wurde genauer betrachtet.

Die Sanger-Sequenzierung einer Kohorte von 301 Patienten der ALL-BFM 2000-Studie bei Ersterkrankung und von 78 Patienten der ALL-REZ-BFM 95/96 und 2002-Studien mit Rezidiv ergab einen Anteil an Patienten mit STAT5B N642H-Mutation von 6,3 % bei Erstdiagnose und von 9 % beim Rezidiv. Die statistische Analyse dieser Patientenkohorte zeigte, dass Patienten mit T-lymphoblastischer Leukämie mit einer *STAT5B*-Mutation ein erhöhtes Risiko haben ein Rezidiv zu erleiden.

Die zellbasierte funktionelle Analyse der *STAT5B*-Mutation ergab, dass die Mutation zu einer konstitutiven Phosphorylierung von STAT5B führt und es zu einer gesteigerten Aktivierung der Transkription von Downstream-Targets wie SOCS2 oder PIM1 kommt. Außerdem erwarben BaF3-Zellen durch die Transduktion mit STAT5B N642H die Fähigkeit zytokinunabhängig zu proliferieren. Dennoch handelt es sich bei der *STAT5B*-Mutation eher nicht um ein allein die Leukämogenese initiierendes Ereignis, da die Transplantation von mit STAT5B N642H transduzierten BaF3-Zellen in Balb/c-Mäusen nicht zur Ausbildung einer Leukämie führte und da die STAT5B N642H Mutation bei vielen Patienten subklonal vorlag.

Die STAT5B N642H Mutation verschafft also der Leukämie durch die Aktivierung des JAK/STAT-Signalweges einen Proliferationsvorteil, genügt aber nicht als alleiniger „Driver“ der T-ALL.

Um Patienten mit T-lymphoblastischer Leukämie mit einer STAT5B N642H-Mutation eine risikoangepasste, adäquate Therapie zu ermöglichen, wurden Substanzen getestet, die für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommen. Diese erwiesen sich nicht als effektive Inhibitoren der konstitutiven Phosphorylierung von STAT5B N642H und der Proliferation von mit STAT5B N642H transduzierten BaF3-Zellen. Daher sollte für Patienten mit einer *STAT5B*-Mutation in Zukunft die Option einer intensiveren Chemotherapie geprüft werden und weitere effektivere STAT5B-Inhibitoren entwickelt werden.