

Bian Wu

Dr. med.

Recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia

Fach/Einrichtung: NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christof von Kalle

Hintergrund:

Die Chronisch Lymphatische Leukämie ist klinisch und biologisch eine heterogene Erkrankung. Moderne Technologien zur parallelen Hochdurchsatz-Sequenzierung führten zu der Identifizierung rekurrent mutierter Gene in Chronisch Lymphatische Leukämie und ermöglichen die Analyse der komplexen klonalen Zusammensetzung mit hoher Sensitivität. Studien, die diese Mutationen, sowohl in gut charakterisierten als auch neu identifizierten Genen, in entsprechender Tiefe sequenzieren und deren klinische Implikationen untersuchen, fehlen bisher.

Methoden:

Häufig mutierte Regionen in sieben Genen (*TP53*, *SF3B1*, *NOTCH1*, *MYD88*, *BRAF*, *KRAS* und *NRAS*) wurden durch ein vorher etabliertes Genpanel in 576 Chronisch Lymphatische Leukämie Patienten aus vier klinischen Zentren untersucht. Die Patienten wurden entsprechend ihrem Mutationsstatus in mutiert oder unmutiert unterteilt. Die absolute Überlebensrate in den entsprechenden Gruppen wurde über den Kaplan-Meier-Schätzer bestimmt und durch Logrank-Test verglichen. Mutationen in dem Gen *MED12* wurden in 188 Patienten durch eine Kombination aus Exon- und Sangersequenzierung untersucht. Western Blot Analyse wurde verwendet, um den Einfluss von *MED12* Mutationen auf den NOTCH Signalweg in primären Chronisch Lymphatische Leukämie Zellen zu bestimmen.

Ergebnisse:

Zahlreiche klonale und subklonale Mutationen in mutmaßlichen Treibergenen in Chronisch Lymphatische Leukämie wurden identifiziert und deren klinische Signifikanz untersucht. *TP53*, *SF3B1*, *NOTCH1*, *MYD88*, *BRAF*, *KRAS* und *NRAS* waren in jeweils 18%, 12%, 12%, 2%, 4%, 2% und 1% der Patienten mutiert. Mutationen in *TP53*, *SF3B1*, *NOTCH1* und *BRAF* hatten eine ungünstige prognostische Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Nach Einteilung in subklonale/klonale Mutationen prognostizierten klonale und subklonale *TP53*, klonale und subklonale *SF3B1* sowie subklonale *NOTCH1* Mutationen ein kürzeres Gesamtüberleben.

MED12 Mutationen wurden in 6.9% (13/188) der Patienten identifiziert und fanden sich hauptsächlich am N-Terminus. Analyse der Proteinlevel von NOTCH1 in primären Chronisch Lymphatische Leukämie Proben zeigte eine erhöhte Expression der intrazellulären Domäne von NOTCH1, die dem aktiven Protein entspricht, in Patienten mit *MED12* Mutation. Durch einen spezifischen CDK8 Inhibitor wurde die intrazelluläre Domäne von NOTCH1 als Ziel von Cyclin C-CDK8 Kinase identifiziert. In Übereinstimmung mit diesen Daten schlossen sich *MED12* und *NOTCH1* Mutationen in einer Metaanalyse von 1429 Patienten gegenseitig aus.

Fazit:

Diese Studie beschreibt das häufige Vorkommen von klonalen und subklonalen Mutationen und untersucht deren Einfluss auf den klinischen Verlauf der Patienten. Zielgerichtete Sequenzierung mit hoher Tiefe könnte dazu dienen, genetische Aberrationen in der täglichen Routine zu untersuchen und könnte somit Auswirkungen auf die Behandlungsplanung von Patienten mit Chronisch Lymphatische Leukämie haben. Die Ergebnisse dieser Studie weisen außerdem darauf hin, dass rekurrente *MED12* Mutationen durch Aktivierung des NOTCH Signalweges zur Krankheitsentstehung von Chronisch Lymphatische Leukämie beitragen.