

Nanda Kriti  
Dr. med.

## **Expression des Proliferationsmarkers Ki67 in CD34-positiven Blasten bei Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Luft

Das MDS stellt eine heterogene Gruppe von klonalen Stammzellerkrankungen dar, deren gemeinsames charakteristisches Merkmal, die progressiven Zytopenien, auf einer progredienten Knochenmarksinsuffizienz beruhen. Neben der bereits bekannten erhöhten Apoptoserate von Knochenmarkszellen könnte unserer Hypothese zufolge auch ein Verlust der Proliferationsaktivität von hämatopoetischen Stammzellen einen Grund für die ineffektive Hämatopoese darstellen. Um dies nachzuweisen, wurde im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit mittels einer immunfluoreszenzbasierten Doppelfärbung von CD34-positiven Knochenmarkszellen die proliferative Kapazität des Knochenmarks von MDS-, AML aus MDS- und de novo AML-Patienten mit dem Proliferationsmarker Ki67 dargestellt. Dieser erwies sich bereits bei einer Reihe anderer Tumorentitäten als starker prädiktiver Faktor bezüglich Therapieerfolg und Gesamtüberleben. Es wurde untersucht, ob dementsprechend auch bei einem MDS ein Zusammenhang zwischen der Proliferationsaktivität von Knochenmarkszellen und Therapieansprechen bzw. Überlebensrate besteht, um evtl. mit der Ki67-Expression einen klinisch relevanten prognostischen Marker zu identifizieren.

Unserer Hypothese entsprechend konnte in unserer Patientenkohorte nachgewiesen werden, dass die Ki67-Expression und damit die Proliferationsaktivität im Kollektiv mit MDS bzw. AML aus MDS signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe mit einer de novo AML und in der gesunden Referenzgruppe; ab einem Blastenanteil von 20%, der definitionsgemäß den Cut-Off-Wert zwischen einem MDS und einer AML darstellt, nahm die Proliferationsaktivität mit steigender Blastenzahl wieder zu; bei einer Unterteilung der MDS-Patientenkohorte in die Subgruppen RA, RAEB I und RAEB II konnte des weiteren gezeigt werden, dass mit fortschreitendem MDS die Knochenmarkblasten ihren proliferativen Phänotyp progredient verlieren. Damit konnte eine verminderte Proliferationskapazität CD34-positiver Knochenmarkszellen bei einem MDS bzw. einer AML aus MDS nachgewiesen werden; dementsprechend

könnte es sich bei dem MDS tatsächlich um eine vergleichsweise niedrigproliferative Erkrankung handeln.

Da das Ansprechen einer Chemotherapie maßgeblich von der Proliferationskapazität neoplastischer Zellen abhängt, könnte die geringe Proliferationsaktivität der Knochenmarkszellen der Grund sein für die vergleichsweise geringe Wirksamkeit einer intensiven Chemotherapiebehandlung mit bei AML gebräuchlichen Schemata bei MDS- und AML aus MDS-Patienten. Eine Therapie kann nur dann den gewünschten Erfolg erbringen, wenn sie auf die der Erkrankung zugrundeliegenden pathogenetischen Veränderungen zugeschnitten ist; gerade diese sind aber bei dem MDS (und entsprechend bei dessen Progression in eine AML) noch weitreichend ungeklärt. Dem heutigen Kenntnisstand zufolge handelt es sich bei dem MDS nicht lediglich um eine präkanzeröse Läsion; es sind eine Reihe biologischer und klinischer Unterschiede zwischen dem MDS und einer AML aus MDS einerseits und einer de novo-AML andererseits beschrieben, die für eine genauere Differenzierung zwischen diesen Krankheitsentitäten sprechen, die auf pathogenetischen Gesichtspunkten beruht und nicht auf einem willkürlich festgelegten Blastenteil-Cut-Off-Wert von 20%, bei dessen Überschreitung, ungeachtet der pathophysiologischen Dynamik, eine AML vorliegt. Neben der bereits bekannten erhöhten Apoptoserate könnte die nachgewiesene unterschiedliche proliferative Kapazität von HSC ein weiteres Differenzierungsmerkmal darstellen und zu einem besseren pathogenetischen Verständnis der Erkrankung beitragen. Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass die gesondert betrachtete AML aus MDS-Patientengruppe eine geringere Proliferationskapazität aufwies als die Gruppe mit einer de novo AML; zwischen der MDS und der AML aus MDS-Patientengruppe bestand erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied in der proliferativen Aktivität der Knochenmarkszellen; beide Entitäten wiesen im Vergleich zu einer AML ähnlich niedrige Ki67-Werte auf. Da Chemotherapien auf proliferierende Zellen abzielen, sollte unserer Hypothese zufolge die nachgewiesene niedrige Proliferationsaktivität CD34-positiver Zellen mit einem entsprechend mangelndem Therapieansprechen bzw. einer schlechteren Gesamtüberlebensrate einhergehen und vergleichsweise höhere Ki67-Werte mit einem Therapieerfolg (i.e. CR) bzw. einem verbessertem Overall Survival (OS) korrelieren. Während kein signifikanter Unterschied der Ki67-Expression in den unterschiedlichen Kategorien des Therapieansprechens nachgewiesen werden konnte,

war eine erhöhte Proliferationsaktivität (definiert ab einem empirisch festgelegten Wert von >15% Ki67-positiver Blasten) unserer Hypothese entsprechend mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben nach Chemotherapie assoziiert; eine verminderte Proliferationsaktivität ging dementsprechend mit einer schlechteren Gesamtüberlebensrate einher. Damit könnte die Ki67-Expression auch bei einem MDS neben einem Differenzierungsmerkmal auch als ein prädiktiver Parameter eine wichtige Rolle in der Prognosebeurteilung spielen.

