



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

Transketolase-like-Gen-1-(TKTL1)-Expression bei chronischer myeloischer Leukämie

Autor: Martin Bernd Philipp
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. C. Müller

TKTL1 kodiert für das transketolase-like-protein-1, welches eine hohe Aminosäure-sequenzhomologie zur Transketolase, dem Schlüsselenzym des nichtoxidativen Teils des Pentosephosphatweges (PPP), hat. TKTL1-Protein führt – über noch nicht hinreichend geklärte Mechanismen – zur Steigerung der aeroben Glykolyse (d.h. der Milchsäuregärung bei ausreichendem Sauerstoffangebot) und zur Steigerung der Aktivität des PPP. Eine erhöhte TKTL1-Expression wurde bei einer Vielzahl von Karzinomen gemessen und ist mit einem aggressiveren Phänotyp und einer schlechteren Prognose korreliert.

Bisher gab es keinerlei Daten zur TKTL1-Expression bei Leukämien. Ziel dieser Arbeit war es, die Höhe der TKTL1-Expression bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) mittels quantitativer PCR zu bestimmen und deren Wert als Prognoseparameter und mögliches Therapieziel zu ermitteln. Es wurden mehrere Patientensubgruppen in unterschiedlichen Stadien der CML (chronische Phase (CP, n=49), akzelerierte Phase (AP, n=22) und Blastenkrise (BC, n=15)) sowie Patienten in stabiler major molecular response (MMR, n=22) mit einer gesunden Kontrollgruppe (n=21) verglichen. Alle Messwerte wurden mit dem Housekeeping-Gen GUS normalisiert.

Die TKTL1-Expression (in Prozent der GUS-Expression) ist in der Kontrollgruppe am höchsten (8,7%) und von der etwas niedrigeren Expression bei Patienten in MMR (6,4%) nicht signifikant verschieden. Die Expression bei Patienten in chronischer Phase (2,51%) ist statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die Werte der Patienten in AP (1,12%) sind nochmals deutlich niedriger. Die geringste TKTL1-Expression findet sich bei der BC (0,86%). Weitere Experimente zeigten, dass TKTL1 in reifen Granulozyten hoch, in unreifen myeloiden Zellen nur niedrig exprimiert wird.

Als Ursache der sinkenden TKTL1-Expression können wir nach unseren Experimenten postulieren, dass im Rahmen der CML reife, stark TKTL1-exprimierende Zellen durch unreife, nur wenig TKTL1-exprimierende Zellen verdrängt werden. Der steigende Anteil unreifer Zellen beim Übergang von der CP zur AP und weiter zur BC führt zu den weiter sinkenden Werten bei diesen Patientengruppen.

Weiterhin wurde gezeigt, dass die Höhe der TKTL1-Expression zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung nicht mit dem weiteren Verlauf der Erkrankung korreliert. Allerdings kommt es bereits vor dem Auftreten einer Blastenkrise zum Absinken des TKTL1/- GUS-Quotienten unter den Ausgangswert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.