



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

**Verbesserung der Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter
Promyelozytenleukämie durch Einsatz molekularer Marker:
Expression von Kandidatengenen in Korrelation zum
Krankheitsverlauf**

Autor: Anna Hecht
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik: Hämatologie und Internistische Onkologie
Doktorvater: Prof. Dr. W. K. Hofmann

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) ist durch eine t(15;17)-Translokation charakterisiert, die zu einem Fusionsprotein zwischen dem *PML*-Gen und dem *Retinsäurerezeptor-alpha*-Gen führt. Diese einzigartige Biologie führt dazu, dass mit Therapien bestehend aus All-trans-Retinsäure (ATRA) und Chemotherapie Remissionsraten von 90% und Langzeitüberlebenschancen von 75% erreicht werden können. Dennoch erleiden ca. 15% der Patienten ein Rezidiv.

Um sowohl Übertherapie als auch Untertherapie der APL-Patienten zu vermeiden, ist eine Risikostratifizierung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unabdingbar. Bei der APL werden bisher nur die initiale Leukozyten- und Thrombozytenzahl zur Risikoabschätzung herangezogen. Molekulargenetische Risikofaktoren, die in anderen Leukämieformen bereits etabliert wurden, sind bei der APL bisher nicht untersucht worden.

In dieser Arbeit wurde die Expression von vier Zielgenen untersucht, für die es aus anderen hämatologischen Entitäten vielversprechende Ergebnisse gibt: *WT-1* (Wilms' Tumor 1), *BAALC* (brain and acute leukemia, cytoplasmic), *IGFBP7* (Insulin-like growth factor binding protein 7) und *ERG* (Ets related gene). Die Genexpression dieser vier Gene wurde bei 86 APL-Patienten der deutschen AMLCG-Studie retrospektiv per quantitativer Multiplex Real-time RT-PCR gemessen und im Verhältnis zu Housekeeping-Genen als relative Expression ausgedrückt. Zum Vergleich dienten Proben von 23 gesunden Kontrollprobanden. Die APL-Patienten wurden entsprechend der Höhe ihrer Genexpression in Gruppen mit höherer (d.h. Expression oberhalb des 75. Perzentils) und niedrigerer (d.h. Expression unterhalb des 25. Perzentils) Expression eingeteilt und klinische Parameter, sowie der Verlauf ihrer Erkrankung mit der Höhe der Genexpression korreliert.

Es zeigte sich, dass sowohl eine hohe als auch eine niedrige Expression des Gens *WT-1* mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert war, als eine mittlere Expression. Eine niedrige Expression von *BAALC* identifizierte eine Gruppe Patienten mit besonders günstigem Verlauf, in der kein Rezidiv auftrat. Hingegen identifizierte eine hohe *ERG*-Expression Patienten mit besonders hohem Rezidivrisiko und schlechtem klinischen Verlauf. In der multivariaten Analyse zeigten die drei Gene jeweils unabhängige prognostische Relevanz. Für das Gen *IGFBP7* zeigten sich keine relevanten Einflüsse auf den Krankheitsverlauf der APL-Patienten.

Die Risikostratifizierung nach initialen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen bei der APL ist nach den bisherigen Studienergebnissen nicht therapieunabhängig einsetzbar. Sie könnte durch die Bestimmung der Expression der Gene *WT-1*, *BAALC* und *ERG* erweitert werden. Speziell eine niedrige *BAALC*-Expression kann helfen Patienten zu finden, die von einer Reduktion der therapeutischen Toxizität profitieren würden, um Langzeitschäden dieser Patienten zu vermindern. Patienten mit hoher *ERG*-Expression erlitten hingegen häufiger und früher Rezidive. Die Patienten dieser Gruppe könnten von intensivierten Therapieregimen, engmaschigem Monitoring und entsprechend frühzeitiger Rezidivtherapie profitieren.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Untersuchung von molekulargenetischen Risikofaktoren bei der APL sinnvoll ist. Vor einem praktischen Einsatz als Prognosemarker müssen die Gene *WT-1*, *BAALC* und *ERG* in weiteren prospektiven, therapieunabhängigen Studien evaluiert und absolute Cut-Off-Werte festgelegt werden.