

## Zusammenfassung

Jan Lombard  
Dr. med. dent.

### **Rolle des Cohesin-Komplexes bei der altersabhängigen Zunahme von Aneuploidien und dem altersabhängigen Auftreten von akuten myeloischen Leukämien**

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alwin Krämer

Der präzise Ablauf des Zellzyklus und das Einhalten aller Kontrollpunkte ist für die Wahrung der genomischen Stabilität essentiell. Fehler im Verlauf des Zellzyklus, die sich mit steigendem Alter häufen, führen zu einer Zunahme der genetischen Instabilität. Dass sowohl in gesunden als auch malignen peripheren Blutzellen älterer Menschen verstärkt chromosomale Aberrationen auftreten ist bekannt. Warum jedoch die chromosomale Stabilität mit zunehmendem Alter abnimmt und sich die Inzidenz von akuten myeloischen Leukämien mit komplex aberrantem Karyotyp in der Altersgruppe oberhalb von 60 Jahren häuft, ist weitestgehend unverstanden. Insbesondere ältere Patienten mit komplex aberranter Karyotyp-AML besitzen eine schlechte Prognose und entwickeln innerhalb kürzester Zeit Rezidive. Dazu kommt, dass ältere AML-Patienten nicht für belastende intensive Chemotherapien und Stammzelltransplantationen geeigneten sind. Aufgrund dieses doppelten Dilemmas wäre es besonders wichtig aus neuerlangten Forschungsergebnissen Ansatzpunkte für neuartige Therapien abzuleiten.

Cohesin, mitverantwortlich für die Wahrung der genetischen Integrität, bildet mit seinen Untereinheiten SMC1, SMC3, Rad21 und entweder STAG1 oder STAG2 zur Kohäsion der Schwesterchromatiden einen ringförmigen Komplex aus. In der vorliegenden Doktorarbeit wurde zunächst untersucht ob altersabhängige Expressionsunterschiede innerhalb dieses Proteinkomplexes auftreten. Dazu wurden mononukleäre Zellen gesunder Spender und erkrankter AML-Patienten mit einer möglichst weiten Altersspanne mittels Western Blot und quantitativer RT-PCR analysiert.

Bei der Auswertung der relativen Proteinexpressionen zeigte sich sowohl in der Probandengruppe als auch bei den erkrankten Patienten eine signifikante Expressionsreduktion mit ansteigendem Alter in der SMC3-Cohesin-Untereinheit. Besonders auffällig war die Verringerung der SMC3-Proteinexpression in der Probandengruppe über 60 Jahren. Daher ist ein Zusammenhang mit der erhöhten Inzidenz von komplex aberranten Karyotypen im Alter denkbar. Außerdem ergaben sich in dieser Arbeit signifikante Korrelationen zwischen klinisch-prognostischen Parametern und dem Ausmaß der SMC3-Proteinexpression. So ist eine hohe Expression auf Proteinebene mit einer günstigen Prognose nach der ELN-Risikostratifizierung assoziiert. Gleichzeitig geht eine geringere SMC3-Expression mit einer erhöhten Anzahl an numerischen Chromosomenaberrationen einher. Darüber hinaus fällt auf, dass Patienten mit einem erhöhten SMC3-Proteinlevel besser auf eine intensive Induktions-chemotherapie ansprechen. Passend dazu wird gezeigt, dass diese Patientengruppe eine statistisch signifikant längere Gesamtüberlebenschance hat als Patienten mit einer geringeren SMC3-Expression. Eine abschließende multivariate Analyse bei AML-Patienten zeigte schließlich, dass ein Zusammenhang zwischen Alter und SMC3-Proteinexpression statistisch signifikant bestehend bleibt, wenn Karyotyp und ELN-

Risikogruppe mitberücksichtigt werden. Darüber hinaus konnte mit Hilfe einer multivariaten Analyse statistisch bestätigt werden, dass es unabhängig vom Alter einen Zusammenhang zwischen SMC3-Proteinexpression und Auftreten von komplex-aberranten Karyotypen gibt. Zusammengefasst, könnte eine altersbedingte SMC3-Expressionsabnahme ursächlich an der altersabhängig reduzierten Zuverlässigkeit der Zellteilung beteiligt sein. Dies könnte wiederum erklären, warum chromosomale Instabilität und komplex-aberrante Karyotypen bei älteren Patienten auffallend häufig auftreten.