

Rachel Blume

Dr. med.

## **Genexpression in akuten myeloischen Leukämien mit niedriger und hoher Aktivität von Aldehyddehydrogenase**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Anthony D. Ho

Das Verständnis der Entstehung der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist ein wichtiger Bestandteil auf dem Weg zur Verbesserung der Risikostratifikation und der Entwicklung neuer Therapiekonzepte. PatientInnen mit einem Anteil von über 1,9% Zellen mit hoher Aktivität von Aldehyddehydrogenase an allen mononukleären Zellen (ALDH-reiche AML) haben eine besonders schlechte Prognose im Gegensatz zu PatientInnen mit ALDH-armer AML. Funktionelle Untersuchungen zeigten eine Anreicherung von Stammzeleigenschaften in ALDH-reichen AML. Deshalb wurde die Hypothese gestellt, dass ALDH-reiche AML eine unreifere Ursprungszelle haben.

Mausmodelle, in denen in verschiedenen Zellen Leukämien indiziert wurden, zeigten, dass die Ursprungszelle die Genexpression beeinflusst. Ziel der durchgeführten Untersuchung war daher, durch Vergleich der Genexpression beider ALDH-Gruppen die jeweilige Ursprungszelle zu finden.

Hierfür wurden Knochenmarkproben von 42 PatientInnen mittels Durchflusszytometrie hinsichtlich ihrer ALDH-Aktivität analysiert. Für zwölf Proben wurden Genexpressionsprofile erstellt. Die differenziell exprimierten Gene zwischen beiden Gruppen wurden ermittelt. Außerdem wurde für 57 Gensets aus der Literatur getestet, ob sie in einer der beiden Gruppen angereichert waren.

Die Ergebnisse der Microarrays wurden mittels qPCR der überexprimierten Gene validiert (Rangkorrelation nach Spearman 0,85;  $p < 0,05$ ). Es wurde gezeigt, dass ALDH1A1 die Grundlage für die durchflusszytometrisch gemessene ALDH-Aktivität ist.

Insgesamt waren 22 Gene differenziell exprimiert. Für viele davon sind Zusammenhänge mit gesunder oder entarteter Hämatopoese bekannt. Unter den zehn in ALDH-reichen AML überexprimierten Genen befanden sich fünf *HOXA* Gene, die eine Rolle bei der Regulation von hämatopoietischen Stammzellen spielen.

Signaturen von Leukämie-Stammzellen, hämatopoietischen Stammzellen und *HOXA9*-korrelierten Genen waren in ALDH-reichen AML angereichert. Im Gegensatz dazu waren in ALDH-armen AML Gensets von differenzierteren Zellen, Zellzyklus-Genen und Proliferations-Genen angereichert.

Es wurde angenommen, dass durch die Ähnlichkeit der Genexpression die Ursprungszelle identifiziert werden kann. Damit wurde gezeigt, dass Leukämie-Stammzellen aus ALDH-reichen AML aus hämatopoietischen Stammzellen oder direkten Nachkommen entstehen. Eine besondere Rolle für diese Leukämie-Stammzellen scheinen *HOXA* Gene zu spielen. Dagegen stammen Leukämie-Stammzellen aus ALDH-armen AML aus differenzierteren Progenitoren.

Die Ergebnisse erklären die unterschiedliche Prognose und das verschiedene Resistenzverhalten ALDH-armer und ALDH-reicher AML. Es wurde gezeigt, dass durch eine einfache FACS-Untersuchung das Ursprungszell-Kompartiment gefunden werden kann. Die Untersuchung kann zur Risikostratifikation genutzt werden. Außerdem konnte weitere Evidenz für die Heterogenität der Ursprungszelle von Leukämie-Stammzellen gesammelt werden.