

Nina Vaezipour
Dr. med.

Mutationsanalyse von *JAK1* und *PTPN2* bei pädiatrischer akuter lymphoblastischer T-Zell Leukämie (T-ALL)

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Mit einem Anteil von circa einem Drittel aller malignen Erkrankungen im Kindesalter ist die akute lymphoblastische Leukämie die häufigste pädiatrische Krebserkrankung. Bei der Unterform akuten Vorläufer- oder lymphoblastischen T-Zell Leukämie erleiden circa 15 - 20% der Patienten ein Rezidiv, was mit einer schlechten Prognose einhergeht. Daher ist es wichtig, neue Biomarker zu identifizieren, um bereits vor der Therapie eine Risikostratifikation durchführen zu können, sodass die Therapie-Intensität angepasst werden kann. Gleichzeitig stellen mutierte Gene potentielle Angriffspunkte für neue individualisierte Therapien dar.

Signalkaskaden spielen in der Kanzerogenese eine wichtige Rolle. Bei der pädiatrischen akuten lymphoblastischen T-Zell Leukämie wurde im Interleukin 7- Rezeptor α in circa 10% der Fälle eine aktivierende Mutation nachgewiesen. Durch diese Mutation entsteht ein Homodimer, was die zyttoplasmatische Januskinase 1 aktiviert. Es stellte sich die Frage, ob sich in der selben Kohorte von 301 Patienten, in der die Interleukin 7-Rezeptor α Mutationen identifiziert wurden, weitere Mutationen im nachgeschalteten Signalweg befinden.

Daher diene die vorliegende Arbeit der Analyse von somatischen Mutationen im Januskinase 1 Gen sowie seinem negativem Regulator-Gen Tyrosin-Protein Phosphatase Non-Rezeptor Typ 2 in der oben beschriebenen Kohorte.

Die putativen Mutationen sollten anschliessend auf eine Korrelation mit den vorhandenen Interleukin 7-Rezeptor α Mutationen einerseits und mit der Prognose der Patienten andererseits untersucht werden. Letzteres diene der Suche nach neuen Biomarkern zur Risikostratifizierung.

Die Mutationsanalyse wurde auf 301 zu Verfügung stehenden Patientenproben mit genomischer Desoxyribonukleinsäure angewendet. Es wurden insgesamt zwei somatische Mutationen im Januskinase 1 Gen identifiziert, die nicht mit den Interleukin 7-Rezeptor α Mutationen korrelierten. Im Tyrosin-Protein Phosphatase Non-Rezeptor Typ 2 Gen wurden keine Mutationen detektiert.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass somatische Mutationen im Januskinase 1- und im Tyrosin-Protein Phosphatase Non-Rezeptor Typ 2 Gen seltene Ereignisse in der pädiatrischen akuten lymphoblastischen T-Zell Leukämie darstellen. In der Literatur zeigen sich bei Januskinase 1-Mutationen Kontroversen bezüglich Häufigkeit dieser Mutationen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Dies hängt möglicherweise mit der jeweiligen Fallzahl sowie mit ethnischen und geographischen Unterschieden der untersuchten Patienten zusammen.

Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass es in der pädiatrischen akuten lymphoblastischen T-Zell Leukämie durch unterschiedliche Mutationen auf verschiedenen Ebenen, die nicht unbedingt miteinander kooperieren müssen, insgesamt häufig zu einer abnormen Aktivierung des Interleukin 7 -Rezeptor Signalweges kommt und er deshalb in seiner Gesamtheit dennoch ein potentieller Angriffspunkt für neue Therapieansätze darstellt.

Als Biomarker zur Risikostratifizierung vor Therapie scheinen die untersuchten Gene jedoch nicht geeignet zu sein.