

Xi Wang

Dr.med.

## **Evaluation of the predictive value of SAMHD1 for cytarabine response in mantle cell lymphoma**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Das Mantelzell-Lymphom ist ein unheilbares reifes B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Trotz Fortschritten in der Immunchemotherapie bleiben Rezidive und die ungünstige Prognose eine klinische Herausforderung.

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Protein SAMHD1 als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Hochdosis-Cytarabin-Konsolidierungstherapie bei akuter myeloischer Leukämie verwendet werden kann. Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom verbessert die Zugabe von hochdosiertem Cytarabin zur Immunchemotherapie die Überlebensrate signifikant. Um das Ansprechen auf eine Immunchemotherapie besser vorhersagen zu können, wurde in dieser Studie das Potenzial von SAMHD1 als Biomarker für das Ansprechen auf hochdosierte Cytarabin- oder Fludarabin-haltiger Therapie bei 189 Patienten aus den European Mantle Cell Lymphoma Network Studienkohorten MCL Younger ( $n = 106$ ) und MCL Elderly ( $n = 83$ ) untersucht. Dabei wurden Cytarabin- oder Fludarabin als Substrate des SAMHD1 parallel ausgewertet.

Diese Studie zeigt, dass SAMHD1 ein heterogenes Expressionsprofil in B-Zell-Lymphom-Zelllinien und primären Lymphknoten-Biopsien aufweist. Die Expression korrelierte mit T-Zellreichen Arealen und dem Zellproliferationsmarker Ki-67 im Mantelzell-Lymphom. In den untersuchten Kohorten wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen SAMHD1-Expression und der Rate an Komplettremissionen oder dem versagensfreien Überleben bei Patienten beobachtet, die eine hochdosierte Cytarabin- oder Fludarabin-haltige Immunchemotherapie erhalten haben. Unter den ausgewerteten Patienten betrug die Häufigkeit von SAMHD1-Mutationen 7,1% (13/182). Diese Mutationen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das versagensfreie Überleben. In in-vitro-Perturbations-Assays korrelierte die Cytarabin-Empfindlichkeit

in B-Zell-Lymphom-Zelllinien invers mit der SAMHD1-Expression ( $R = 0.65$ ,  $P = 0,0065$ ). Diese Korrelation konnte überwunden werden, wenn Cytarabin mit anderen klinisch relevanten Chemotherapeutika in hoher Dosierung kombiniert wurde, insbesondere mit Vincristin und Oxaliplatin. Eine ähnliche Tendenz wurde bei Fludarabin-basierten Kombinationen beobachtet, wenn auch weniger signifikant. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass polychemotherapeutische Schemata, wie sie in den MCL-Younger- und MCL-Elderly-Studien angewendet wurden die SAMHD1-vermittelte Cytarabin-Resistenz überwinden können. Somit könnte das Fehlen einer signifikanten Assoziation zwischen der SAMHD1-Expression und den Ergebnissen von Patienten mit hochdosierter Cytarabin-Therapie in der MCL-Younger-Studie erklärt werden.

Angesichts des explorativen Charakters dieser Studie und der Tatsache, dass kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht wurde, kann das Biomarker-Potenzial der SAMHD1-Expression für das Ansprechen auf Hochdosis-Cytarabin beim Mantelzell-Lymphom noch nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse aus *in vitro* Medikamenten-Perturbations-Assays in Verbindung mit dem aktuellen Wissensstand deuten darauf hin, dass der unbeobachtete prädiktive Wert von SAMHD1 aus der Tatsache resultieren könnte, dass die Patienten in der MCL-Younger-Studie mit einem hochdosierten Cytarabin-haltigen Polychemotherapie- Schema anstelle einer Monotherapie behandelt wurden. Dies unterstützt die Anwendung von Polychemotherapie-Schemata in der klinischen Praxis. Da eine hohe SAMHD1-Expression signifikant mit dem versagensfreien Überleben bei Patienten assoziiert war, die in der MCL Elderly-Studie mit Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon behandelt wurden ( $P = 0,0416$ ), kann der potenzielle Effekt von SAMHD1 auf das versagensfreie Überleben bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom nicht vollständig ausgeschlossen werden und muss weiter untersucht werden.