



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

Identifikation neuer molekularer, therapeutischer Zielfaktoren in der Pathogenese von Frühodesfällen bei der Akuten Promyelozyten Leukämie

Autor: Alexander Streuer
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. D. Nowak

Obwohl sich die Akute Promyelozyten Leukämie (APL) zu der AML-Subgruppe mit der besten Prognose entwickelt hat, machen sogenannte Frühodesereignisse („early death“; ED = Tod innerhalb der ersten 30 Tage der Diagnosestellung) in bevölkerungsbezogenen Studien immer noch einen Anteil von ca. 20% aus.

Mögliche molekulare Mechanismen der Pathogenese von Frühodesereignissen sind bisher kaum bekannt. Fragestellung der aktuellen Arbeit war daher, ob sich in einer vergleichenden Transkriptomanalyse von diagnostischen Proben von APL Patienten mit Frühodesereignissen im Vergleich zu APL Patienten mit komplikationslosem Verlauf Biomarker zur Prädiktion von Frühodesereignissen identifizieren lassen. Wir führten dafür eine RNA Sequenzierungsanalyse in einer Screeningkohorte von n=7 APL Frühodesfällen versus n=7 APL-Fälle mit Langzeitremission („Complete Remission“; CR) durch. Kandidatenläsionen wurden in einer Validierungskohorte von n=58 APL Patienten mittels quantitativer real time PCR untersucht.

Insgesamt konnten n=630 differenziell exprimierte Gene identifiziert werden, von denen die meisten bei den Frühodesfällen herunterreguliert waren. Die Alarmine S100A8/S100A9 und das extrazelluläre Matrixprotein EFEMP1 waren die am stärksten differenziell exprimierten Faktoren. In der Validierungskohorte von n=58 APL-Patienten (davon n=15 Frühodesfälle) war die EFEMP1-Überexpression mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Eine Subgruppenanalyse in Frühodesfällen aufgrund von Blutungskomplikationen zeigte eine Assoziation der Überexpression von Metallothioneinen (MT1G/MT1E) mit höheren Blutungsraten und negativem Effekt auf das Gesamtüberleben. Darüber hinaus identifizierten wir ein neuartiges TPM4-KLF2 Fusionstranskript in 44 von 64 APL-Proben, welches im Therapieverlauf parallel zum bekannten PML-RARA reduziert wurde. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde erstmals spezifisch die APL Frühodespathogenese auf globaler Transkriptomebene untersucht. Die durchgeführte Gensignaturanalyse könnte darauf hinweisen, dass ein inflammatorischer Phänotyp der APL Zellen mit Frühodesereignissen assoziiert ist. Weitere funktionelle Untersuchungen sind notwendig um die genaue Rolle der identifizierten Biomarker EFEMP1 und MT1G bei der Entstehung der APL Koagulopathie zu analysieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2020 in Leukemia and Lymphoma (Impact factor 2,969, PMID: 32723198) publiziert.