

Susanne Beck

Dr. sc. hum.

Molecular pathogenesis and prognosis of light chain amyloidosis

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: PD Dr. Dr. Dirk Hose

Leichtketten Amyloidose ist eine maligne Plasmazellerkrankung charakterisiert durch die Produktion und Sekretion von Immunglobulin Leichtketten, welche als Amyloid zusammenlagern und dadurch Organschäden verursachen, am häufigsten in Herz und Niere.

Ziel dieser Dissertation war es, molekularen Hintergrund und Prognose der Leichtketten Amyloidose zu bestimmen und zu anderen malignen Plasmazellerkrankungen in Bezug zu setzen.

CD138-positive maligne Plasmazellen von Patienten mit Leichtketten Amyloidose, Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz, asymptomatischem und symptomatischem Multiplen Myelom wurden aufgereinigt und mittels Interphase Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung ($n = 582/306/444/1691$), Genexpressionsanalyse mit DNA-microarrays ($n = 196/64/271/765$), RNA Sequenzierung ($n = 124/51/140/515$), und Exome Sequenzierung (Leichtketten Amyloidose $n = 113$) untersucht. Klinische und Überlebenszeitdaten wurden erhoben.

Als erstes wurde gezeigt, dass hinsichtlich Risikobewertung beim Multiple Myelom der Genexpressions-basierte HM Metascore im Vergleich zum aktuellen Goldstandard rISS eine bessere Auftrennung bezüglich des Gesamtüberleben zeigt. Mit einer jeweiligen Rate von 98%/68%/25% beim HM metascore für niedriges/mittleres/hohes Risiko gegen 86%/65%/40% für rISS Stadien I/II/III nach fünf Jahren.

Zweitens wurde untersucht, wie weit die Prognose der Leichtketten Amyloidose durch die Produktion freier Leichtketten und der Deposition von Amyloid bestimmt wird und in wie weit durch molekulare Eigenschaften der malignen Plasmazellen. Bisher wurde angenommen, dass die frühe Prognose für die Patienten durch die Produktion der freien Leichtketten und die Amyloid Ablagerungen bestimmt wird. Daher basiert die Risikobewertung auf Serum Parametern der Herzbeteiligung und der Differenz der freien Leichtketten im Serum. Maligne Plasmazellcharakteristika, wie chromosomalen Aberrationen, werden im Hinblick auf Therapieentscheidungen berücksichtigt und werden als eher spät im Krankheitsverlauf Einfluss auf die Prognose nehmend angesehen.

In dieser Dissertation wurde gezeigt, dass die Prognose bei Leichtketten Amyloidose Patienten unabhängig von Leichtketten Depositions-basierten Faktoren auch durch molekulare maligne Plasmazellfaktoren bestimmt wird, die durch Genexpressionsanalysen erfassbar sind. Dies beinhaltet die Genexpression-basierte Messung von Proliferation (GPI), Myelom-basierte Risikobewertungen (UAMS70, RS), sowie um die für Leichtketten Amyloidose Patienten neuentwickelte HDAL Stratifikation. Zur Bestätigung der Hypothese, dass die gleichen malignen Plasmazellfaktoren die Prognose in der Leichtketten Amyloidose und dem Myelom bestimmen, wurde der HDAL auf zwei unabhängigen Kohorten von asymptomatischen und symptomatischen Multiplen Myelom Patienten getestet und seine prognostische Signifikanz gezeigt. Dies bedeutet, dass die grundlegende maligne

Plasmazellkomponente in beiden Erkrankungen gleich ist. Die Prognose im frühen Krankheitsverlauf ist somit auch durch die malignen Plasmazellfaktoren bestimmt.

Drittens wurden Gemeinsamkeiten und Unterschiede der molekularen Charakteristika maligner Plasmazellen untersucht, um zu analysieren ob die Leichtketten Amyloidose eine eigene molekulare Entität darstellt, und falls nicht, die ihr zu Grunde liegende maligne Plasmazellerkrankung in Relation zum Myelom und seinen Vorstadien zu stellen, und dadurch ein „molekulares Alter“ bestimmen zu können.

Auf Ebene eines individuellen Patienten gibt es kein Anzeichen für molekulare Unterschiede maligner Plasmazellen zwischen Leichtketten Amyloidose und Multiplen Myelom. Das konnten mittels Dimensionsreduktionsverfahren sowie der Analyse von differentiell exprimierten und mutierten Genen gezeigt werden. Es wurde eine größere Varianz zwischen einzelnen Patientenproben innerhalb einer Entität als zwischen den Krankheitsentitäten gefunden. Die Leichtketten Amyloidose ist somit keine eigenständige molekulare Entität in Hinblick auf maligne Plasmazellcharakteristika. Sie ist ebenfalls keine Vorstufe der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz. Auf Populationsebene sind Unterschiede sichtbar. Die Leichtketten Amyloidose ist charakterisiert durch einen größeren Anteil an Patienten mit Translokation t(11;14), einer kleineren Gruppe mit hoher Proliferationsrate, und einer niedrigeren durchschnittlichen Mutationslast im Vergleich zum Multiplen Myelom. Vor dem Hintergrund, dass alle aus dem Myelom bekannten Subgruppen auch bei der Leichtketten Amyloidose vorkommen, wenn auch mit unterschiedlichen Häufigkeiten, kann die Produktion zu Amyloid aggregierenden Leichtketten durch maligne Plasmazellen vor jedem Myelom-assoziierten molekularen Hintergrund auftreten.

In der Quintessenz ist die Leichtketten Amyloidose bezüglich Genexpression, molekularer Risikostratifizierung, chromosomalen Aberrationen, Veränderungen der Kopienzahl, und Mutationen eine maligne Plasmazellerkrankung mit einem medianen „molekularen Alter“ zwischen Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz und asymptomatischen Myelom - die eine „unglückliche“ Leichtkette produziert.