



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

**Genexpressionsanalyse von Erythroferron (ERFE) und Growth
Differentiation Factor 15 (GDF15) in CD71 positiven erythroiden
Knochenmarkzellen von Patienten mit Myelodysplastischem
Syndrom (MDS)**

Autor: Alexandra Roth
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Hofmann

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind maligne klonale Erkrankungen der Hämatopoese im Knochenmark. Die Erkrankung tritt vorwiegend im höheren Lebensalter (>65 Jahre) auf und ist klinisch durch das Auftreten von einer oder mehrerer Zytopenien charakterisiert. Eines der klinischen Hauptsymptome stellt die therapierefraktäre Anämie dar. Eine dadurch gestörte Eisenhomöostase sowie die therapeutisch immer wieder notwendige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten führt zur Eisenüberladung und zur weiteren Verschlechterung der Krankheitssituation. Daher ist die Regulation der Eisenhomöostase, welche sich negativ auf die Hämatopoese auswirkt, von hoher prognostischer Relevanz.

Erythroferron (ERFE) wurde als neu entdeckter Regulator für Hepcidin identifiziert. ERFE wird fast ausschließlich in erythropoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark produziert und reguliert Hepcidin als zentralen Regulator der Eisenhomöostase. Auch GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) wurde als negativer Regulator von Hepcidin beschrieben und stellt einen weiteren Regulator in der Eisenhomöostase dar. Ziel der hier vorgelegten Dissertationsarbeit war die Erforschung der pathogenetischen Rolle von ERFE und des verwandten Faktors GDF15 in MDS.

Methodisch wurde hierfür die Genexpression von ERFE und GDF15 in immunomagnetisch aufgereinigten CD71+ erythropoetischen Vorläuferzellen von n = 111 MDS Patienten und n = 52 gesunden Probanden mittels quantitativer real-time PCR untersucht. Die differentiellen Genexpressionsprofile wurden mit klinischen Parametern und Faktoren der Eisenhomöostase sowie mit Überlebensdaten der Patienten korreliert. Hierbei konnte eine signifikante Überexpression von ERFE und GDF15 in MDS Patienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden ($p < 0.0001$). Ein Einfluss aufgrund des Alters konnte ausgeschlossen werden. Die gesteigerte Gen-expression von ERFE und GDF15 behielt auch nach Untergliederung der MDS-Patienten in ein Niedrig- und Hochrisiko („low/int-I“ und „int-II/high“) Kollektiv nach IPSS seine statistische Stärke bei (ERFE vs. „low/int-I“ $p < 0.0001$, ERFE vs. „int-II/high“ $p = 0.03$, GDF15 vs. „low/int-I“ $p < 0.0001$, GDF15 vs. „int-II/high“ $p < 0.0001$). Die Korrelation mit Überlebensdaten der Patienten zeigte bei ERFE ein signifikant besseres Gesamtüberleben für hohe ERFE Genexpressionswerte ($p = 0.0017$). Eine ähnliche Tendenz zeigte GDF15 bei der Korrelation mit dem Überlebensdaten, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p = 0.0543$). In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass ERFE ein von der Risikostratifizierung nach IPSS unabhängiger prognostischer Faktor ist (Hazard Ratio 4.11, $p = 0.0045$). Die prognostische Relevanz von ERFE ist außerdem von molekularen Subgruppen wie MDS Patienten mit SF3B1-Mutation und aberranten ERFE-Splicingvarianten unabhängig.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen starken Zusammenhang der ERFE und GDF15 Genexpression mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass ERFE an der funktionellen und molekularen Pathogenese von MDS beteiligt ist. Diese Ergebnisse können in Zukunft für eine verbesserte Risikostratifizierung der Patienten und damit ein noch individuelleres therapeutisches Vorgehen genutzt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2021 im British Journal of Hematology publiziert (doi: 10.1111/bjh.17314, Impact factor 2020: 6,998).