

Pierre Nicolas Allard

Dr. med.

## **Über den Einfluss genetischer Modifikatoren der Hämoglobin F-Synthese auf den Verlauf der Sichelzellkrankheit**

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

Dieser Arbeit lag die Hypothese zugrunde, dass genetische Modifikatoren der Hämoglobin F-Synthese den klinischen Verlauf der Sichelzellkrankheit auch bei Einnahme von Hydroxyurea weiterhin beeinflussen. Um diese Hypothese zu testen habe ich Daten aus dem Register Sichelzellkrankheit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie ausgewertet. Konkret hatte diese Arbeit das Ziel, die Effekte genetischer Modifikatoren des Hämoglobins F auf den Verlauf der Sichelzellkrankheit unter Hydroxyurea-Therapie zu untersuchen. Es zeigte sich, dass die Sichelzellkrankheit in Deutschland sowohl bezüglich des Genotyps als auch der Herkunft der hier lebenden Patient\*innen sehr heterogen ist. Die meisten Betroffenen leiden an einer homozygoten Sichelzellkrankheit und stammen aus Subsahara-Afrika. Der Einsatz von Hydroxyurea bei Patient\*innen mit homozygoter Sichelzellkrankheit, war verglichen mit anderen Ländern, sehr hoch. Die Einnahme von Hydroxyurea bewirkte eine signifikante Steigerung des Hämoglobins F und Besserung der Hämolyseparameter. Klinisch wesentlich war der Anteil des fetalen Hämoglobins negativ mit der Häufigkeit von Komplikationen der Sichelzellkrankheit korreliert. Die SNPs *BCL11A* rs1427407 T und *HBG2* rs7482144 A sowie *HMIP* rs66650371 delCTA bewirkten auch unter Hydroxyurea-Therapie eine Induktion der Hämoglobin F-Synthese. Diese Erkenntnisse kontrastieren mit der bisherigen Annahme, dass der Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Hämoglobin F-Synthese durch den starken pharmakologischen Effekt von Hydroxyurea maskiert werden würde. Trotz der positiven Beeinflussung des fetalen Hämoglobins, waren die Polymorphismen nicht mit einem messbaren milderem Verlauf assoziiert. Im Gegenteil und überraschenderweise war der *HBG2*-Polymorphismus rs7482144 A im Vergleich mit dem G-Allel dieses SNP mit einem häufigeren Auftreten von Komplikationen verbunden. Es konnten innerhalb der *HBG2*-Polymorphismus rs7482144 A-positiven Patient\*innen keine Störfaktoren gefunden werden, die diese

Assoziation ausreichend erklären. Eine hypothetische Erklärung für den diskordanten Effekt des *HBG2*-Polymorphism rs7482144 A auf die HbF-Synthese und die Häufigkeit von Komplikationen der Sichelzellerkrankung ist, dass die Steigerung des Hämoglobins zu einer Erhöhung der Blutviskosität führt und dadurch für vaso-okklusive Krisen prädisponiert. Die Identifikation der *HBG2*-Polymorphismus rs7482144 A-positiven Patient\*innen als eine Risikogruppe für schwere Verläufe bedarf weiterer Untersuchungen. Gleichzeitig zeigte der SNP *BCL11A* rs1427407 T eine Hämoglobin F-unabhängige Wirkung auf Komplikationen der Sichelzellerkrankung und betont die potenziell pleiotrope Wirkung genetischer Modifikatoren der Sichelzellerkrankung.

In der Summe konnte die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese, dass genetische Polymorphismen auch bei Patient\*innen, die eine Therapie mit Hydroxyurea erhielten, eine Wirkung zeigen, validiert werden. Außerdem zeigte sich, dass der klinische Verlauf der Sichelzellerkrankung durch die untersuchten genetischen Merkmale nicht vorhergesagt werden kann. Dennoch tragen die Ergebnisse dazu bei, Patient\*innen zu identifizieren, die wahrscheinlicher als andere von risikoreichen, kurativ intendierten Therapien wie einer allogenen Stammzelltransplantation profitieren können.