



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

**Assoziation des Einzelnukleotid-Polymorphismus +49 des
zytotoxische T-Lymphozyten assoziierten Antigens 4 und der
chronischen myeloischen Leukämie**

Autor: Mathias Körner
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

CTLA-4 ist ein immunmodulatorisches Protein mit inhibitorischer Wirkung auf die Immunantwort. Mehrere Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) des *CTLA-4* Gens zeigen eine Assoziation mit dem Risiko, maligne Tumoren und Autoimmunerkrankungen zu entwickeln, besonders häufig der SNP an Position +49, der mit einer Änderung der Aminosäuresequenz und Expression auf T-Zellen einhergeht. Ob der *CTLA-4* +49 SNP als Biomarker bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) dienen könnte, war zu Beginn der Doktorarbeit unbekannt.

Die Doktorarbeit hatte das Ziel zu klären, ob der *CTLA-4* +49 SNP eine Bedeutung für 1) das Risiko, eine CML zu entwickeln, 2) die Ausprägung hämatologischer Parameter; und 3) das Gesamtüberleben (in der Ära vor der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie, TKI-Therapie) hat.

Es standen 339 DNA-Proben der CML-Studien I-III aus den Jahren 1993, 1996 und 1998, 380 anonyme Kontrollen sowie klinisch-hämatologische Informationen zur Verfügung. Die Genotypisierung des +49 SNP erfolgte mittels TaqMan-Sonde oder Sanger-Sequenzierung. Die Genotypen wurden unter Verwendung konventioneller statistischer Verfahren mit klinischen und hämatologischen Parametern korreliert.

Der *CTLA-4* +49 Genotyp zeigte *keine* Assoziation mit dem CML-Risiko, dem Erkrankungsalter, Geschlecht, verschiedenen Risiko-Scores (Sokal, Hasford, EUTOS und ELTS), hämatologischen Parametern bei Diagnosestellung, dem Ansprechen auf die vor der „Tyrosinkinase-Inhibitor-Ära“ typischen Therapien und mit dem Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung: Der funktionelle *CTLA-4* +49 SNP allein stellt keinen vielversprechenden Biomarker bei der CML im Kontext historischer Therapien dar. Die Untersuchungen schließen aber eine Relevanz von CTLA-4 als therapeutisches Target in der Ära der TKI-Therapien nicht aus, zumal TKI bei Patienten mit CML auch Auswirkungen auf das Immunsystem und die Serumspiegel löslicher CTLA-4 Proteine haben. Ob *CTLA-4* SNPs hilfreich sind, um CML-Patienten als Kandidaten für eine Unterbrechung der TKI-Therapie nach Erreichen einer molekularen Remission (therapiefreie Remission, TFR) zu selektieren, ist unklar. Da die Zahl CTLA-4⁺ regulatorischer T-Zellen (Treg) und CTLA-4-bindender, CD86⁺ plasmazytoider dendritischer Zellen (pDCs) mit der Wahrscheinlichkeit einer persistierenden TFR assoziiert ist, erscheinen Studien sinnvoll, um den Effekt von Immuncheckpoint-Inhibitoren, speziell von CTLA-4 Antagonisten, auf die Zahl und Funktionalität von Tregs, pDCs und zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen im Kontext von TFR-Studien zu analysieren und dabei SNPs des *CTLA-4* Gens zu berücksichtigen.