

Natalie Berghaus

Dr. sc. hum.

Biological and clinical impact of the immunoglobulin light chain sequence diversity in patients with dominant heart AL amyloidosis

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan O. Schönland

Immunglobuline und als ihr Bestandteil somit auch Leichtketten, sind ein wichtiger Teil des menschlichen Immunsystems. Im Rahmen einer AL Amyloidose Erkrankung können Leichtketten jedoch auch einen pathogenen Effekt haben. Dieser resultiert daraus, dass mindestens eine maligne Plasmazelle das Knochenmark infiltriert und einen Überschuss an Leichtketten produziert. Anschließend kommt es zur Fehlfaltung dieser Leichtketten, die sich schlussendlich in Form von Fibrillen im extrazellulären Raum ablagern. Warum und wie genau diese Leichtkettentransition stattfindet, ist jedoch noch nicht vollständig verstanden.

Ein Ansatz, um diesen Mechanismus näher zu untersuchen, basiert auf der natürlichen Funktion der Leichtketten: der Erkennung von Antigenen und der damit einhergehenden Sequenz Diversität. Durch eine Analyse dieser Diversität und den zugrunde liegenden Mutationen sollten Rückschlüsse auf die pathogenen Mechanismen gezogen werden können. Hierbei ist eine Kontrollgruppe essenziell. Die beste Option bieten Patienten und Patientinnen mit Multiplem Myelom – hier werden Leichtketten zwar übermäßig produziert, bilden aber keine Fibrillen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die kompletten lambda Leichtketten Sequenzen von 82 AL Amyloidose und 52 Multiplem Myelom Patienten und Patientinnen miteinander verglichen. Hierbei konnte unter anderem eine signifikante Assoziation zwischen IGLV6-57 und der AL Amyloidose sowie IGLV2-23 und dem Multiplem Myelom detektiert werden. In Einklang mit bereits publizierten Daten kann somit postuliert werden, dass die IGLV Subfamilien ein unterschiedliches amyloidogenes Potenzial aufweisen. Es ist naheliegend, dass dieses amyloidogene Potenzial durch Mutationen beeinflusst werden kann. In den Mutationsanalysen zeigte sich jedoch, dass nicht die Anzahl, sondern eher der spezifische Austausch und die Region ausschlaggebend sein könnten. Diese Annahme basiert darauf, dass die Multiple Myelom Sequenzen eine signifikant höhere Anzahl von Mutationen aufwiesen und spezifische Mutationsmuster detektiert werden konnten. Diese Mutationsmuster betrafen im Besonderen geladene Aminosäuren und unterschieden sich zwischen den analysierten IGLV Subfamilien. Daher kann postuliert werden, dass es zusätzlich individuelle sequenzbasierte pathogene Mechanismen für die einzelnen IGLV Subfamilien gibt.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal der AL Amyloidose ist der spezifische Organotropismus. Um dieses Phänomen näher zu untersuchen, wurden die Patienten und Patientinnen vor dem Beginn dieser Studie entsprechend stratifiziert, sodass die AL Amyloidose Kohorte 61 Fälle mit dominantem Herzbefall und 21 Fälle mit Herz- und Nierenbefall umfasste. Auch in diesem Vergleich konnten Unterschiede in Bezug auf die IGLV Subfamilien und Mutationen detektiert werden. Herausstechend waren erneut Unterschiede in Bezug auf geladene Aminosäuren und insbesondere die IGLV6-57 Subfamilie. Diese Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass nicht nur die Leichtketten selbst,

sondern auch externe Faktoren wie das umliegende Gewebe einen Einfluss auf die Amyloidogenität haben und sich in spezifischen Sequenzcharakteristika wiederfinden.

Neben dem erhöhten Wert freier Leichtketten zeigen AL Amyloidose Patienten und Patientinnen ebenfalls häufig einen Verlust der klonalen schweren Kette. Um zu untersuchen, ob diese beiden Parameter sich auch in den Eigenschaften der Leichtketten widerspiegeln, wurden die Kohorten entsprechend stratifiziert. Auffallend war, dass IGLV2-14 und IGLV6-57 AL Amyloidose Sequenzen, die mit einem hohen Wert an freien Leichtketten assoziiert waren, auch ein höheres Molekulargewicht zeigten. In der zweiten Analyse bezüglich der An- oder Abwesenheit einer schweren Kette zeigten die Leichtketten Sequenzen mit potenziellm Bindungspartner mehr Mutationen im IGLV und IGLC Segment. Diese Ergebnisse führten insgesamt zu der Hypothese, dass der Überfluss an freien Leichtketten potenziell durch nicht passende schwere Ketten beeinflusst wird. Zusätzlich kann eine positive Selektion für Leichtketten, die eine erhöhte Aggregationstendenz und einen isoelektrischen Punkt nahe dem des Blutes aufweisen, angenommen werden.

Die auf dieser Arbeit basierenden Hypothesen werden im Folgenden kurz zusammengefasst: Es gibt IGLV Subfamilien, die ein erhöhtes primäres amyloidogenes Potenzial aufweisen. In diesem Kontext können individuelle sequenzbasierte pathogene Mechanismen angenommen werden, die im Besonderen geladene Aminosäuren involvieren. Es kann ebenfalls davon ausgegangen werden, dass externe Faktoren wie das umliegende Gewebe oder auch ein potenzieller Bindungspartner einen Einfluss auf die Amyloidogenität haben. Hierbei ist eine zugrunde liegend positive Selektion für Leichtketten mit vorteilhaften Eigenschaften denkbar. Aus klinischer Perspektive besteht die dringende Notwendigkeit für eine Screening-Option für Patienten und Patientinnen mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz hinsichtlich ihres Risikos, eine AL Amyloidose zu entwickeln. Dadurch könnten drastische Organschäden durch eine frühere Diagnose verhindert werden. Diese Arbeit nutzte im Besonderen die IGLV Subfamilien Verteilung für eine Risikoeinschätzung. Darauf basierend konnte für IGLV6-57 das höchste signifikante relative Risiko mit 11,63 und für IGLV2-23 das niedrigste signifikante relative Risiko mit 0,04 berechnet werden.

Zusammenfassend trägt diese Arbeit dazu bei, die pathogenen Mechanismen in der AL Amyloidose weiter zu charakterisieren und liefert einen Ansatzpunkt für eine Risikobewertung im klinischen Kontext.