

Martha Christine Horack, geb. Parzonka

Dr.med.

Die Klassifikation von Überlebenden und Nicht-Überlebenden anhand DNA-methylierungsbasierter Stratifizierungsmarker beim kindlichen Neuroblastom

Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Frank Westermann

Das Neuroblastom zählt zum häufigsten soliden Tumor im Kleinkindalter und entsteht aus undifferenzierten Neuroektodermalzellen der Neuralleiste. Das stark heterogene, klinische Auftreten kann von spontaner Remission bis hin zu rapidem Tumorprogress und Tod reichen. Bisher wird der Klinikverlauf eines an Neuroblastom erkrankten Patienten mit Hilfe der etablierten Risikogruppenklassifizierung nach NB2004 (RGK) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie vorhergesagt. Diese umfasst neben dem prognostischen Faktor *MYCN*-Amplifikation das Alter bei Erstdiagnose sowie chromosomale Aberrationen und unterteilt die Patienten in niedriges, mittleres und hohes Risiko mit möglicher fehlerhafter Vorhersage. Neuere Erkenntnisse beziehen sich auf die Assoziation zwischen dem Methylom und der klinischen Prognose. Nach vielen Jahren der Neuroblastom-Forschung konnte bisher noch keine zufriedenstellende, epigenetische Klassifizierung ermittelt werden, die eine präzisere Vorhersage aller Neuroblastom-Patienten vornimmt.

Ziel dieser Dissertation ist es die prognostische Aussagekraft der globalen DNA-Methylierung auf das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben zu analysieren, der bisherigen etablierten RGK gegenüber zu stellen und einen methylierungsbasierten Stratifizierungsmarker mit und ohne Einfluss der RGK zu erstellen und zu testen („RGK und Methylierung“ versus „Methylierung“). Aus isoliertem DNA-Tumormaterial werden mittels Illumina 450K Methylation Array Cytosin-phosphatidyl-Guanin-Methylierungsdaten von 198 Neuroblastom-Patienten erfasst, die zur Erstellung einer Methylierungsclusteranalyse sowie zur Überlebensanalyse Verwendung finden.

Der neue methylierungsbasierte Stratifizierungsmarker erlaubt für das progressionsfreie Überleben/Gesamtüberleben eine genauere Klassifizierung der Patienten in Überlebende (Patienten ohne Ereignis innerhalb von drei/fünf Jahren nach Erstdiagnose) und in Nicht-Überlebende (Patienten mit Ereignis innerhalb von drei/fünf Jahren nach Erstdiagnose). In dieser Arbeit gelingt es, potenziell geeignete Prädiktoren besonders für die Vorhersage des progressionsfreien Überlebens zu detektieren. Die Vorhersage des progressionsfreien Überlebens von Nicht-Überlebenden wird vor allem für Hochrisiko-Patienten durch den Prädiktor „RGK und Methylierung“ und für den Großteil der Nicht-Hochrisiko-Patienten durch den Prädiktor „Methylierung“ optimiert. Für die Hochrisiko-Patienten unter den Überlebenden könnte die Methylierung als unabhängiger Marker für die Vorhersage des progressionsfreien Überlebens dienen. Auch für das Gesamtüberleben erfahren die Neuroblastom-Patienten der Überlebenden eine Optimierung der Vorhersage mit dem methylierungsbasierten Prädiktor. Eine Präzisierung der Vorhersage des Gesamtüberlebens von Hochrisiko-Patienten der Nicht-Überlebenden kann hingegen nicht festgestellt werden. Für diese Patientengruppe stellt die etablierte RGK den exaktesten Prädiktor dar. Zudem kann mit Hilfe der neuen, methylierungsbasierten Prädiktoren die Unterscheidung von Neuroblastom-Patienten mit unkompliziertem oder aggressivem Ereignis erleichtert werden. Es können außerdem unterschiedliche Methylierungskuster identifiziert werden, die neben den kliniko-biologischen Parametern und genomischen Aberrationen vor allem mit dem Überleben assoziieren. In diesem Rahmen kann bei Hochrisiko-Patienten eine *MYCN*-assoziierte Hypermethylierung beobachtet werden.

Mit dieser Arbeit wird ein methylierungsbasierter Stratifizierungsmarker vorgestellt und ein Beitrag zur Identifizierung geeigneter DNA-Methylierungsmarker beim kindlichen Neuroblastom geleistet, um therapeutische Verfahren zu optimieren. Zudem werden Methylierungskuster detektiert, die unabhängig der bisherigen Risikogruppen-Stratifizierung die Neuroblastom-Patienten mit unterschiedlichem Überleben klassifizieren. Besonders zur Identifikation von Hochrisiko-Neuroblastomen mit aggressivem Tumor und ungünstiger Prognose nimmt das Methyloam einen prognostischen Stellenwert ein, der auch in Zukunft zur Erstellung prognostischer Biomarker berücksichtigt werden sollte mit dem Ziel, effektive Therapieansätze zu definieren.