



Polycythaemia vera: Bestimmung individueller DNA-Varianten ermöglicht wirksamere Therapie

(Wien, 08-09-2020) Die Polycythaemia vera ist eine chronische, bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und wird durch Gabe von Interferon alpha-basierten Medikamenten vorwiegend mit anhaltendem Erfolg behandelt. Bei einigen Fällen gelingt dies aus bisher unklarer Ursache jedoch nicht. Eine Forschungsgruppe um Robert Kralovics vom Klinischen Institut für Labormedizin der MedUni Wien sowie vom CeMM konnte nun durch genetische Assoziationsstudien zeigen, dass PatientInnen mit bestimmten, in der Bevölkerung häufig vorkommenden DNA-Varianten therapeutisch weniger gut ansprechen. Das bedeutet, dass eine individuelle, molekularbiologische Bestimmung der genetischen Faktoren zu verbesserten Therapieformen führen könnte. Die Studie wurde im Topjournal „Blood“ publiziert.

Die Polycythaemia vera (PV) gehört zu den Myeloproliferativen Neoplasien, einer Gruppe seltener chronischer und bösartiger Blutkrankheiten. Ein Merkmal ist die erhöhte Produktion verschiedener Blutzellen. Anhaltende therapeutische Erfolge lassen sich durch Gabe von Interferon alpha (IFNa)-basierten Wirkstoffen erzielen, die den mutierten Zellklon eliminieren und das bösartige Zellwachstum dauerhaft einschränken können. Allerdings gelingt das nicht bei allen PatientInnen gleichermaßen erfolgreich.

Bisher war nicht geklärt, warum PatientInnen unterschiedlich auf die Therapie ansprechen; jedoch weiß man von anderen Krankheiten, dass genetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen können. Die Forschungsgruppe um den Molekularbiologen Robert Kralovics vom Klinischen Institut für Labormedizin der MedUni Wien sowie vom CeMM Research Center for Molecular Medicine der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, untersuchte nun einen möglichen Effekt von ererbten Varianten in der DNA bei Gabe des neuartigen Ropeginterferon alfa-2b, welches PV-PatientInnen im Rahmen von klinischen Studien verabreicht wurde. Zunächst wurden Genom-weite-Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, die keinen Hinweis auf einen starken Einfluss genetischer Marker auf den Therapieerfolg erbrachten. Dies legt nahe, dass alle PV-PatientInnen unabhängig von ererbten Faktoren für eine Therapie mit IFNa in Frage kommen.

Ein Merkmal von GWAS ist, dass sie nur starke genetische Assoziationen identifizieren, jedoch schwächere kausale Korrelationen nur schwer aufzeigen können. In Folge führte das Forschungsteam gezielte Assoziationsanalysen in der chromosomalen Region des in Zusammenhang mit IFNa-basierter Therapie einer völlig anderen Krankheit (Hepatitis C) vorbeschriebenen IFNL4 Gens durch. Hier zeigte sich ein starker Effekt bedingt durch eine spezielle Kombination zweier ererbter DNA-Varianten im IFNL4 Gen (IFNL4-DiploTyp), die in



der Bevölkerung weit verbreitet sind. PatientInnen mit einem spezifischen IFNL4-Diplotyp-Status zeigen im Verlauf der Therapie eine deutliche Resistenz des mutierten, bösartigen Zellklons. Das betrifft rund ein Drittel der PatientInnen.

Die Studie legt nahe, dass eine molekulargenetische Bestimmung des IFNL4-Diplotyp-Status eine individuell angepasste und daher verbesserte Therapie ermöglichen könnte, da ein tiefgründiges therapeutisches Ansprechen und damit verbunden eine Reduktion des bösartigen Zellklons entscheidend für den Behandlungserfolg sind. Der IFNL4-Diplotyp-Status hat das Potential, als pharmakogenetischer Marker zur Entwicklung von personalisierten und maßgeschneiderten Therapieformen bei PV und anderen Myeloproliferativen Neoplasien beizutragen.

Service: Blood

Germline Genetic Factors Influence Outcome of Interferon Alpha Therapy in Polycythemia Vera

Roland Jäger, Heinz Gisslinger, Elisabeth Fuchs, Edith Bogner, Jelena D Milosevic Feenstra, Jakob Weinzierl, Fiorella Schischlik, Bettina Gisslinger, Martin Schalling, Michael Zörer, Kurt Krejcy, Christoph Klade, Robert Kralovics

<https://doi.org/10.1182/blood.2020005792>

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
und Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.