

## 2. Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit

Derzeit liegt die Heilungsrate von Kindern mit ALL-Rezidiv trotz der Anwendung von intensivierten Behandlungsprotokollen unter 40%. Der Hauptgrund hierfür liegt in der bereits erfolgten Erstbehandlung, der Selektion und der erhöhten Chemotherapieresistenz der Lymphoblasten von Kindern mit ALL-Rezidiv. Zu den molekularen Mechanismen der Chemotherapieresistenz zählen pharmakogenetische und -kinetische Merkmale sowie Proteininduktionen und individuelle zelluläre und Gewebeeigenschaften. Genetisch-determinierte Varianten fremdstoffmetabolisierender Enzymsysteme sind nicht nur prädisponierende Faktoren der Entstehung von Neoplasien, sondern sind wegen der unterschiedlichen Aktivitäten der kodierten Enzyme entscheidend für Toxizität und Detoxifizierung von Zytostatika mitverantwortlich und beeinflussen somit deren Effektivität. Da die Dosierung der Zytostatika in den ALL-Therapieprotokollen einheitlich erfolgt, sind bei identischer Dosierung sehr unterschiedliche Mengen der therapeutisch aktiven Komponente vorhanden. Mit dem Wissen über die Genotypen der Schlüsselenzyme bereits zum Zeitpunkt der Diagnose würde sich somit ein neuer Ansatz für die patientenspezifische Optimierung der Zytostatikatherapie bei Kindern mit ALL-Rezidiv bieten. Für die in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen im *MDR1*-Gen C3435T sowie im *CYP2C18*-Gen T1154C gibt es in der Literatur Hinweise für eine funktionelle Relevanz. Anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie sollten folgende Hypothesen geprüft werden:

1. Kinder mit ALL-Rezidiv und dem Genotyp *MDR1* 3435 T/T bzw. C/T haben, aufgrund einer höheren Permeabilität von Medikamenten ins ZNS, im Vergleich zu Patienten mit dem Genotyp 3435 C/C eine größere Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben sowie ein Überleben insgesamt, neigen jedoch aufgrund höheren Mengen an aktiven Chemotherapeutikakomponenten eher zur Therapietoxizität.
2. ALL-Rezidivpatienten mit dem *CYP2C18* Genotyp 1154 T/T bzw. C/T haben aufgrund einer höheren Verstoffwechslungsrate von Ifosfamid zu dem aktiven Metaboliten 4-Hydroxy-Ifosfamid ein besseres Therapieansprechen und eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben sowie Überleben insgesamt. Aufgrund von größeren Mengen an aktiven Ifosfamid-Metaboliten kommt es bei Individuen mit Genotyp 1154 T/T bzw. C/T jedoch zu einer im Vergleich zu Individuen mit dem Genotyp 1154 C/C höheren Therapietoxizität.

Im Einzelnen lautete die Zielsetzung der Arbeit wie folgt:

- Etablierung und Evaluierung einer LightCycler-PCR zur Erleichterung der Diagnostik der Allelvarianten *MDR1* 3435 C/C, C/T und T/T sowie *CYP2C18* 1154 C/C, C/T und T/T
- Vergleich der Inzidenz zu verschiedenen Erkrankungszeitpunkten (ALL-Rezidiv, ALL -Ersterkrankung) und bei Gesunden
- Ermittlung der Koinzidenz der zwei untersuchten Polymorphismen bei ALL-Rezidiven im Kindesalter und der bekannten Risikofaktoren der ALL-Rezidive: - Zeitpunkt, Lokalisation und Immunphänotyp, sowie bei Translokations-ALL
- Ermittlung der Koinzidenz der Polymorphismen bei Kindern mit ALL-Rezidiv und folgender dauerhafter Remission im Gegensatz zu Kindern mit zweitem ALL-Rezidiv
- Ermittlung der Koinzidenz der Polymorphismen bei Respondern und Non-Respondern der ALL-Rezidiv Therapie nach Protokollen der Studien ALL-REZ BFM
- Bestimmung des Einflusses der genetischen Polymorphismen bei Kindern mit ALL-Rezidiv auf die ereignisfreie Überlebenschance (EFS)
- Korrelation der Polymorphismen mit den in der Studie ALL-REZ BFM 96 erhobenen Toxizitätsdaten und therapeutischen Richtlinien (Einhaltung der Therapieblockzeitpunkte).