

Eine molekulare Definition des Burkitt-Lymphoms aus Sicht der Bioinformatik

Spang R, Bentink S, Kostka D

für das Verbundprojekt Molekulare Mechanismen Maligner Lymphome der deutschen Krebshilfe

Max Planck Institute for Molecular Genetics, Department of Computational Molecular Biology, Computational Diagnostics Group, Berlin, Germany

rainer.spang@molgen.mpg.de

Einleitung und Fragestellung

Das Burkitt Lymphom und das diffus großzellige B-Zell-Lymphom sind verschiedene Krankheitsentitäten, die mit etablierten diagnostischen Methoden jedoch nur unzuverlässig voneinander unterschieden werden können. Durch diese Unsicherheit in der initialen Diagnose wird die Definition eines Genexpressionsklassifikators für das Burkittlymphom erschwert. Die Erstellung einer diagnostischen Signatur muß an die molekulare Definition der Krankheitsentität gekoppelt werden. Hierzu haben wir ein neues Verfahren entwickelt, das wir *Core-Group-Extension* nennen.

Material und Methoden

Core-Group-Extension ist ein halb-überwachter Lernalgorithmus. Er erweitert eine Krankheitsentität ausgehend von einer kleinen Kerngruppe, definiert diese molekular und erlaubt deren Diagnose mittels einer prädiktiven Signatur. Die Kerngruppenfälle gelten als sichere Vertreter der zu definierenden Krankheitsentität. Jedoch wird davon ausgegangen, dass weitere Fälle dieser Entität im Datensatz existieren. Diese sollen durch molekulare Ähnlichkeit zur Kerngruppe identifiziert werden. Ausgangspunkt ist eine parametrisierte Familie von Klassifikationsmodellen, deren einziger Parameter die Anzahl der zur Klassifikation verwendeten Gene ist. Jeder Klassifikator in dieser Familie erweitert die Kerngruppe und charakterisiert die so neu definierte Krankheitsentität. Obwohl die Kerngruppe dabei meistens von der überwiegenden Mehrheit der restlichen Fälle abgetrennt wird, variieren die Fälle, durch die die Kerngruppe erweitert wird. Aus den vielen möglichen Kerngruppenerweiterungen wird die ausgesucht, die unter Bootstrapping der Kerngruppenfälle die robustesten Diagnosen liefert.

Ergebnisse

In einem Kollektiv aus 220 reifen, aggressiven B-Zell-Lymphomen konnten wir insgesamt 8 (*Kern*)-Fälle identifizieren, die alle morphologischen, genetischen und immunhistochemischen Kriterien der WHO zur Definition des Burkitt-Lymphoms erfüllen. Alleine aus den morphologischen Befunden ließ sich aber folgern, dass das Kollektiv weit mehr Burkitt Lymphome enthalten muß. Mit Hilfe der Genexpressionsdaten und der *Core-Group-Extension* haben wir zunächst aus den 8 Kern-Fällen und einer Trainingsmenge von 105 weiteren Fällen eine „Burkitt-Signatur“ abgeleitet und die Kern-Fälle um 17 weitere „molekulare“ Burkitt-Lymphome erweitert. Die 58 Gene enthaltende Signatur ergab angewendet auf eine Testmenge (n=107) 19 weitere Burkitt-Lymphome, die hinsichtlich ihrer Genetik, Morphologie und Immunhistochemie den Fällen der Trainingsmenge ähneln. Wir bezeichnen die neu definierte Krankheitsentität als „molekulares Burkitt-Lymphom“. Viele der 44 Fälle, die eine molekulare Burkitt-Signatur tragen, sind hinsichtlich etablierter Kriterien keine Burkitt-Lymphome. So haben 11 der 44 molekularen Burkitt-Lymphome eindeutig die Morphologie des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms.

Diskussion

Core-Group-Extension ist ein neuartiges statistisches Lernverfahren zur molekularen Präzisierung bisher unscharf umrissener Krankheitsentitäten. Angewendet zur Definition des molekularen Burkitt-Lymphoms identifizierte es eine molekular, genetisch und klinisch homogene Patientengruppe, die von der alten WHO Klassifikation des Burkitt-Lymphoms signifikant abweicht.

Literatur

- [1] Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S et al: A biological Definition of Burkitt's Lymphoma from Transcriptional and Genomic Profiling. NEJM to appear June 2006