

Aus dem Bereich der Medizinischen Biometrie, Epidemiologie und Medizinischen Informatik
Klinische Medizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei akuter lymphatischer Leukämie anhand von Polymorphismen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von:

Laura Sophia Stini

geb. am 30.05.1996 in Marburg

Tag der Promotion: 02.09.2021

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Stilgenbauer

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
2	Zusammenfassung.....	5
3	Aktueller Kenntnisstand zur akuten lymphatischen Leukämie	7
3.1	<i>Definition.....</i>	7
3.2	<i>Epidemiologie.....</i>	7
3.3	<i>Ätiologie.....</i>	8
3.4	<i>Klassifikation.....</i>	9
3.5	<i>Symptomatik, Diagnostik und Prognose.....</i>	10
3.6	<i>Therapie.....</i>	11
3.6.1	Vorphase- und Induktionstherapie.....	11
3.6.2	Konsolidierungstherapie	12
3.6.3	Erhaltungstherapie	12
3.6.4	ZNS-Befall und Prophylaxe	12
3.7	<i>Untersuchte Gene</i>	13
3.7.1	<i>IKZF1.....</i>	13
3.7.2	<i>CEBPE.....</i>	15
3.7.3	<i>MTHFR.....</i>	15
3.7.4	<i>SLC19A1</i>	16
3.8	<i>Schematische Darstellung der Genabschnitte.....</i>	17
3.9	<i>Arbeitshypothese und Fragestellung der Arbeit.....</i>	17
4	Metaanalyse: Material und Methodik.....	19
4.1	<i>Datensuche</i>	19
4.1.1	Einschluss und Ausschlusskriterien.....	20
4.1.2	Datenextraktion.....	20
4.2	<i>Statistische Analyse</i>	20
5	Metaanalyse: Ergebnisse	22

5.1	<i>IKZF1</i> – rs4132601	23
5.2	<i>IKZF1</i> – rs11978267	30
5.3	<i>CEBPE</i> – rs2239633.....	36
5.4	<i>MTHFR</i> – rs1801131 (<i>A1298C/Glu429Ala</i>)	43
5.5	<i>MTHFR</i> – rs1801133 (<i>C677T/Ala222Val</i>).....	53
5.6	<i>SLC19A1</i> – rs1051266 (<i>G80A/Arg27His</i>).....	65
6	Diskussion	70
6.1	<i>IKZF1</i>	70
6.1.1	rs4132601	71
6.1.2	rs11978267	72
6.2	<i>CEBPE</i>	73
6.2.1	rs2239633	73
6.3	<i>MTHFR</i>	74
6.3.1	rs1801131 (<i>A1298C/Glu429Ala</i>)	75
6.3.2	rs1801133 (<i>C677T/Ala222Val</i>).....	77
6.4	<i>SLC19A1</i>	82
6.4.1	rs1051266 (<i>G80A/Arg27His</i>).....	82
6.5	<i>Einschränkungen der Metaanalyse</i>	<i>84</i>
6.6	<i>Schlussfolgerung.....</i>	<i>84</i>
7	Anhang	87
8	Abkürzungsverzeichnis.....	108
9	Literaturverzeichnis.....	109
10	Danksagung	121
11	Lebenslauf.....	122

2 Zusammenfassung

Die akute lymphatische Leukämie stellt die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter dar. Obwohl dieses Krankheitsbild weit verbreitet ist, ist die Pathophysiologie weitgehend unbekannt. Eine multifaktorielle Genese ist wahrscheinlich. [98] Es wurden verschiedene exogene und endogene Faktoren wie Einzelnukleotid-Polymorphismen mit dem Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht. Diese Genveränderungen können je nach Lokalisation die Funktionalität der entsprechenden Gene und Stoffwechselwege einschränken. [13][84]

Genomweite Assoziationsstudien verbanden unter anderem die Gene *IKZF1* und *CEBPE* mit dem Erkrankungsrisiko, da deren Proteine eine wichtige Rolle in der Lympho- und Granulopoese spielen [90][122]. Außerdem ist bekannt, dass sowohl das Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase als auch der Folattransporter 1 eine Rolle in der Erhaltung der Homöostase des Folatstoffwechsels spielen, der unter anderem an der DNA-Synthese beteiligt ist [60]. Deren codierende Gene *MTHFR* und *SLC19A1* wurden erstmals im Jahr 1999 und im Jahr 2001 im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie mit dem Erkrankungsrisiko der akuten lymphatischen Leukämie in Zusammenhang gebracht [115][129]. Diese vier verschiedenen Gene scheinen eine Rolle in der Pathogenese der akuten lymphatischen Leukämie zu spielen. Es wurden einige Polymorphismen auf den genannten Genabschnitten identifiziert und in zahlreichen Studien untersucht, deren Ergebnisse teilweise widersprüchlich sind.

Die Polymorphismen rs4132601 (T > G) und rs11978267 (A > G) auf *IKZF1*, rs2239633 (G > A) auf *CEBPE*, rs1801131 (A1298C) und rs1801133 (C677T) auf *MTHFR* und rs1051266 (G80A) auf *SLC19A1* wurden im Rahmen dieser Dissertation untersucht. Zu diesem Zweck wurden die bisher veröffentlichten Arbeiten zu den Genvarianten in der Literaturdatenbank PubMed durchsucht. In einem weiteren Schritt wurde eine Metaanalyse der ausgewählten Publikationen durchgeführt und jeweils die gepoolte Odds Ratio und das 95 %-Konfidenzintervall berechnet. In die Analyse wurden insgesamt 88 Studien eingeschlossen, die 23.844 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und 74.513 gesunde Kontrollpersonen untersuchten.

Die Berechnungen ergaben für die Polymorphismen rs4132601 und rs11978267 im Gen *IKZF1* sowohl im rezessiven als auch im dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Analyse gibt Anlass zu der Annahme, dass Träger des G-Allels in rs4132601 und in rs11978267 ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Im Gegensatz dazu weisen die Ergebnisse bezüglich des Polymorphismus rs2239633 im *CEBPE*-Gen darauf hin, dass Personen, die mindestens ein A-Allel tragen, weniger häufig an akuter lymphatischer Leukämie erkranken. In den jeweiligen Subgruppenanalysen wurden diese Beobachtungen vor allem für die kaukasische Ethnie bestätigt. Bei den Polymorphismen des *MTHFR*-Gens, rs1801131 und rs1801133, konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Der dritte Polymorphismus, welcher mit dem Folatstoffwechsel assoziiert ist, rs1051266 auf *SLC19A1*, zeigt nur im dominanten Modell eine Assoziation des A-Allels mit einem gesteigerten ALL-Risiko.

English summary

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignant disease in children. While a lot of children are suffering from this disease, the pathophysiology stays mainly unknown and a multifactorial etiology seems most likely. [98] Many different intrinsic and extrinsic factors for example single nucleotide polymorphisms were associated with the risk of disease. Depending on their location, genetic variants are capable of limiting the functionality of genes and metabolic pathways. [13][84]

Genome wide association studies identified *IKZF1* and *CEBPE* as risk factors for acute lymphoblastic leukemia, because they play an important role in lympho- and granulopoiesis [90][122]. The enzyme methylenetetrahydrofolate reductase and the corresponding gene, as well as the folatetransporter 1 are involved in the homeostasis of the folate pathway, which is associated with DNA synthesis [60]. The association of acute lymphoblastic leukemia risk and *MTHFR* was first examined in a case-control study in 1999, while the earliest study with case-control design about *SLC19A1* was published in 2001 [115][129]. These four genes may play a role in the pathogenesis of acute lymphoblastic leukemia. Many polymorphisms could be identified on the related gene sequences and were analyzed in several studies whose findings are sometimes inconsistent.

In this thesis the single nucleotide polymorphisms rs4132601 (T > G) and rs11978267 (A > G) in *IKZF1*, rs2239633 (G > A) in *CEBPE*, rs1801131 (A1298C) and rs1801133 (C677T) in *MTHFR* and rs1051266 (G80A) in *SLC19A1* were examined. For this purpose, the PubMed database was screened for all publications referring to these polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia risk. In the next step a meta-analysis of the selected studies was conducted and the odds ratio and 95 % confidence interval were calculated for the single nucleotide polymorphisms. Overall, the analysis included 88 studies containing a total of 23.844 patients with ALL and 74.513 healthy controls.

The calculations showed significant association in the dominant and recessive model for the polymorphisms rs4132601 and rs11978267 in *IKZF1*. Based on this analysis it can be assumed, that there is a higher risk of acute lymphoblastic leukemia in carriers of the G-allele in both loci. In contrast to these results the analysis of the polymorphism rs2239633 in *CEBPE* revealed a protective effect of the A-allele in acute lymphoblastic leukemia. The subgroup analysis pointed out, that these findings are especially true for Caucasians. The single nucleotide polymorphisms of the *MTHFR*-Gene rs1801131 and rs1801133 showed no statistically significant results. The third polymorphism, which was studied in connection with the folate pathway was rs1051266 in *SLC19A1*. In the dominant calculation model the A-allele was associated with increased risk of acute lymphoblastic leukemia.

3 Aktueller Kenntnisstand zur akuten lymphatischen Leukämie

3.1 Definition

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne hämatologische Erkrankung. Durch die Entartung der lymphatischen Zellreihe kommt es zur gesteigerten Proliferation und Ansammlung von leukämischen Blasten in Blut und Knochenmark sowie deren Anreicherung in anderen Organsystemen (z. B. Lymphknoten, Milz, Knochen, Leber). Dies bewirkt eine Verdrängung der anderen Zellreihen und hat somit eine Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie zur Folge. Das Fehlen der verschiedenen Zellreihen bedingt einen vielfältigen Symptomkomplex, welcher unbehandelt meist innerhalb weniger Monate letal endet. [145][27]

3.2 Epidemiologie

Die hämatologischen Erkrankungen stellen in Deutschland die häufigsten bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter dar. In der Altersgruppe der unter 15-Jährigen erkrankt eines von 1.250 Kindern, wobei Jungen etwa 20 % öfter als Mädchen betroffen sind [145]. Die ALL ist hierbei die häufigste Erscheinungsform [100]. Obwohl alle Altersgruppen von dieser Erkrankung betroffen sein können, liegt der erste Häufigkeitsgipfel für ALL zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr und der zweite bei über 80 Jahren [98][27]. Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die verschiedenen Krebserkrankungen im Kindesalter in Deutschland und im weltweiten Vergleich. Man sieht deutlich, dass die Leukämie mit 30,2 % in Deutschland bzw. 28,6 % weltweit den größten Anteil der Tumorerkrankungen im Kindesalter ausmacht. Abbildung 3 stellt die Zahl der Neuerkrankungen in verschiedenen Altersgruppen geschlechtsspezifisch dar. Insgesamt sind Jungen zwar häufiger betroffen, jedoch ist das Verhältnis bei Säuglingen umgekehrt.

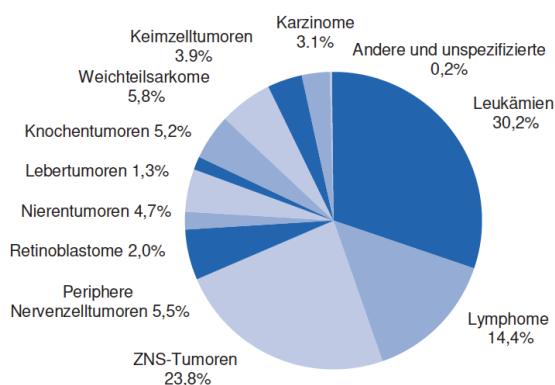


Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnose-Hauptgruppen bei unter 18-Jährigen, 2009–2017; ZNS = Zentrales Nervensystem [146]

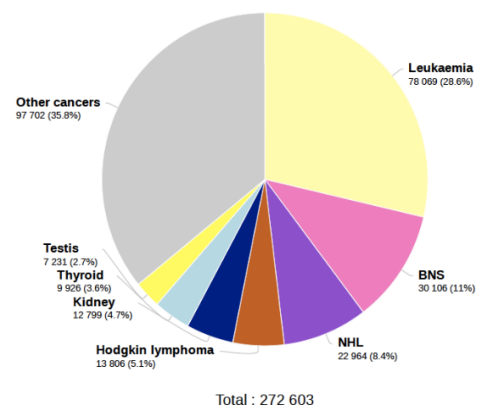


Abbildung 2: Erwartete Inzidenz der Krebserkrankungen im Alter von 0–19 Jahren weltweit, 2018; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, BNS = Brain, central nervous system [32]

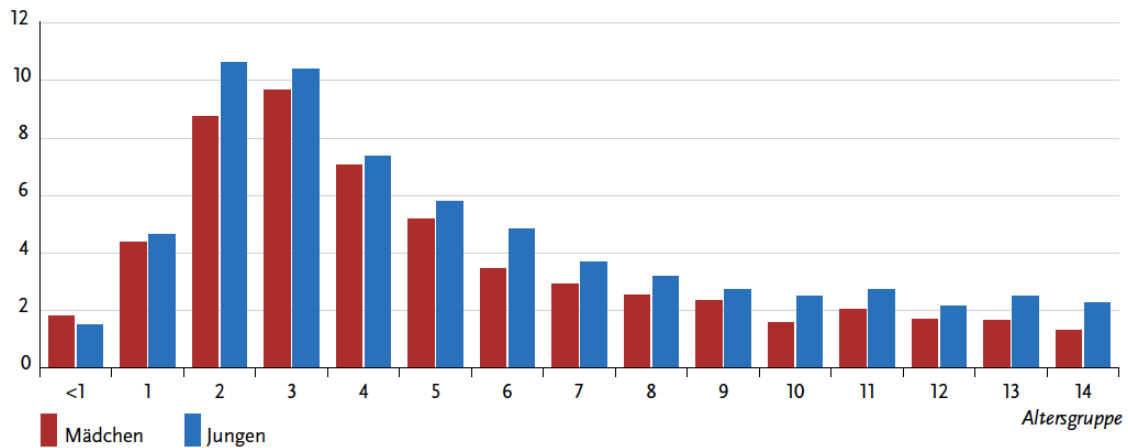


Abbildung 3: Neuerkrankungsrate nach Alter und Geschlecht, ALL im Kindesalter (Erkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen, 2008–2017) [100]

Außer den Unterschieden hinsichtlich des Alters und Geschlechts, konnten auch Abweichungen in Bezug auf verschiedene Ethnien festgestellt werden. In Ländern wie Deutschland oder Australien mit vorwiegend kaukasischen Einwohnern ist die Inzidenz der ALL doppelt so hoch wie beispielsweise in Indien oder Kuba [84]. Abbildung 4 veranschaulicht die Zahl der Neuerkrankungen aller Leukämien in der Altersgruppe der unter 19-Jährigen im Jahr 2018 in unterschiedlichen Ländern.

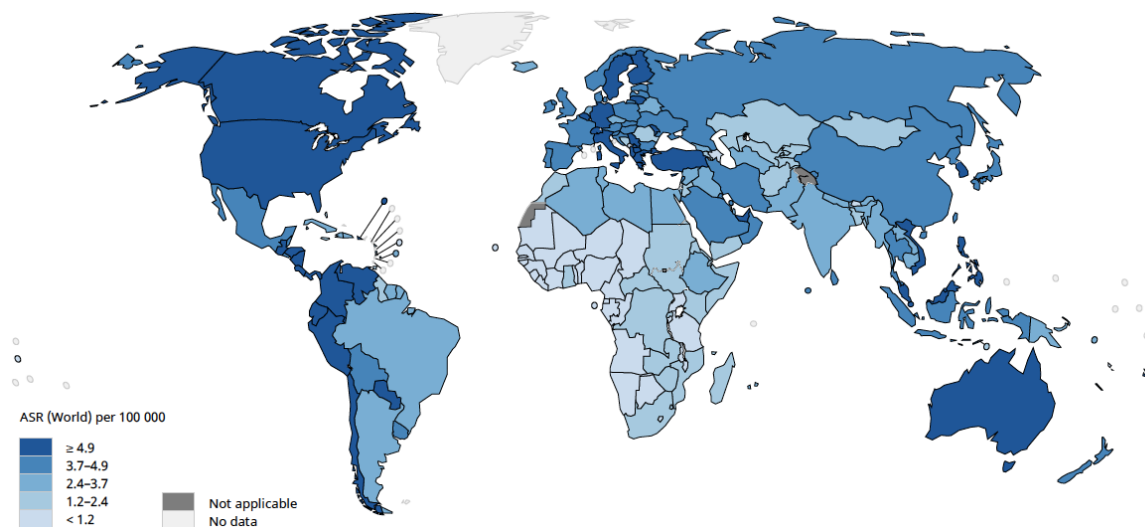


Abbildung 4: Erwartete altersstandardisierte Inzidenzraten der Leukämie weltweit im Alter von 0–19 Jahren, 2018 [32]

3.3 Ätiologie

Die Auslöser der ALL sind wahrscheinlich vielfältig und konnten bisher noch nicht vollständig aufgedeckt werden. Aus diesem Grund wurden zahlreiche endogene und exogene Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das ALL-Risiko untersucht. [84]

Beispielsweise wurde beobachtet, dass ionisierende Strahlung in therapeutischen Dosen zu sekundären Neoplasien führen kann [107]. Die darauf aufbauende Annahme, dass Strahlung im Allgemeinen durch

z. B. die Nähe zu Atomkraftwerken, Computertomographie- oder Röntgenuntersuchungen oder Radiowellen einen Risikofaktor für die Entstehung von ALL darstellt, konnte jedoch nicht eindeutig bestätigt werden [110]. Die Benzolexposition wurde im Gegensatz dazu mit der Entstehung von ALL bei Erwachsenen, jedoch weniger bei Kindern, in Verbindung gebracht [16][111]. Des Weiteren ist eine mangelnde Folateinnahme während der Schwangerschaft mit Leukämien im Kindesalter assoziiert. Es wird vermutet, dass niedrige Folatlevel zur Hypomethylierung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und zu DNA-Strangbrüchen führen können. [14] Zuletzt gibt es verschiedene Hypothesen von Greaves [40] und Kinlen [59] für die Kausalität zwischen frühkindlichen Infektionen und dem ALL-Risiko. Diese gehen davon aus, dass Individuen im Alter zwischen zwei und fünf Jahren erstmals einer höheren Pathogenlast ausgeliefert sind und es dadurch zu einer gesteigerten Proliferation der lymphoiden Zellreihe kommt. Dieser Umstand wiederum begünstigt die Entartung derselben und damit die Entstehung der ALL. [98]

Außerdem wurden genetische Faktoren und Syndrome (z. B. Down-Syndrom) als Einflussfaktoren identifiziert. Die Trisomie 21 ist demnach mit einem 20-fach höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. [84] Genomweite Assoziationsstudien haben einige Polymorphismen, unter anderem auf den Genen *ARID5B* (AT-reiche interaktive Domäne enthaltendes Protein 5B-Gen), *IKZF1* (Ikaros Zinkfingerprotein 1-Gen), *CDKN2A* (Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A-Gen) und *CEBPE* (CCAAT/Enhancer-Bindungsprotein-Gen), identifiziert, die für deren Träger ebenfalls ein erhöhtes Risiko aufweisen, an ALL zu erkranken [90][122][113]. Seltene Keimbahnmutationen auf *PAX5* (gepaarte Box-Protein 5-Gen) und *ETV6* (ETS Variante Transkriptionsfaktor 6-Gen) wurden mit familiärer ALL in Zusammenhang gebracht [112][141]. Ein erhöhtes Geburtsgewicht ist als weiterer intrinsischer Faktor zu nennen, der mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht wurde [44].

3.4 Klassifikation

Eine Möglichkeit der Einteilung der ALL, die heutzutage eine eher untergeordnete Rolle spielt, stellt die French-American-British-Klassifikation (FAB) dar (Abbildung 5). Diese betrachtet vor allem die Morphologie und wird bevorzugt zur schnellen Differenzierung zwischen akuter myeloischer Leukämie und ALL genutzt. Die ALL wird weiterhin in die Subtypen L1, L2 und L3 unterteilt, wobei die Abgrenzung der FAB-L3 (ALL vom Burkitt-Typ) wichtig ist, da diese Unterform anders therapiert wird. [145][84]

Da es sich bei der ALL um eine disseminierte, das ganze System betreffende Erkrankung handelt, ist eine Stadieneinteilung einerseits nicht praktikabel. Andererseits sind beispielsweise Informationen über die initiale Leukämiezellmasse bei der weiteren Therapieplanung hilfreich. Die Untersuchung von Immunphänotyp, Zytologie, Zytogenetik und Molekulargenetik der entarteten Zellen im Knochenmark ermöglicht weiterhin eine Unterteilung der ALL in Subtypen und die Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen. [108][145]

Die Weltgesundheitsorganisation unterscheidet die Leukämien nach Reife und ihrem Ursprung von der B- oder T-Zellreihe. Außerdem muss zur Diagnosestellung einer ALL der Blastenanteil im Knochenmark bei > 25 % liegen. Einen Knochenmarksbefall < 25 % bezeichnet man als lymphoblastisches Lymphom. [27] Weiterhin unterscheidet die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation verschiedene Formen der ALL anhand ihrer genetischen Eigenschaften (Tabelle 1).

Lymphatische Vorläufer-Neoplasien	
	B-lymphatische Leukämie/Lymphom, nicht näher bezeichnet
	B-lymphatische Leukämie/Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien
	t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	t(v;11q23); KMT2A rearrangiert
	t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1
	Hyperdiploidie
	Hypodiploidie
	t(5;14) (q31;q32); IL3-IGH
	t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1
	<i>BCR-ABL1</i> -like
	iAMP21
	T-lymphatische Leukämie/Lymphom
	Frühe lymphatische T-Vorläuferzell-Leukämie
	Vorläufig: Natürliche Killerzell lymphatische Leukämie
Reife B-Zell Neoplasien	
	Burkitt Lymphom

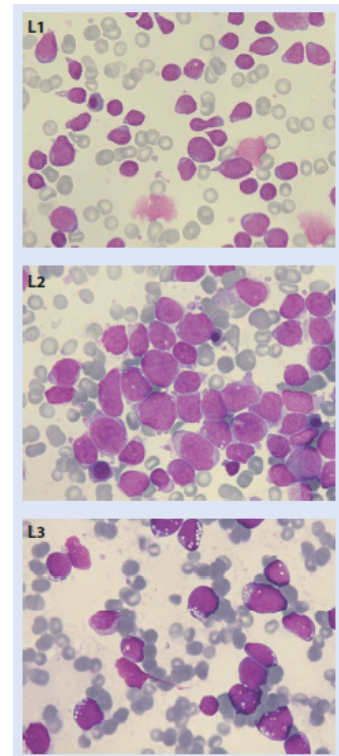


Tabelle 1: Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation 2017 [27][145]

Abbildung 5: Einteilung der ALL entsprechend der FAB-Klassifikation in die Subtypen L1, L2 und L3 [84]

3.5 Symptomatik, Diagnostik und Prognose

Zu Beginn der Erkrankung wird oft eine unspezifische Symptomatik wie Blässe, Abgeschlagenheit und Infektzeichen wie z. B. Fieber beobachtet. Um den Grad der Ausbreitung der Erkrankung einschätzen zu können, wird zuerst die Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt. Besonders auf Blutungszeichen in Schleimhäuten oder Retina, Organvergrößerungen von beispielsweise Leber oder Milz, vergrößerte Lymphknoten, Knochenschmerzen und einen auffälligen neurologischen Status sollte geachtet werden. Außerdem ist die Durchführung einer Liquorpunktion zum Ausschluss eines Befalls des zentralen Nervensystems (ZNS) obligat. Je nach Ergebnis der ersten Beobachtungen werden weitere apparative Verfahren wie z. B. Sonographie, Röntgen, Elektrokardiographie und Elektroenzephalographie angewandt.

Labordiagnostisch sind besonders Werte zu kontrollieren, die eine Aussage über die Leber- und Nierenfunktion, die Gerinnung, den Infektionsstatus und den Zellzerfall erlauben. Dies dient der

Therapieüberwachung und gegebenenfalls der Früherkennung von Komplikationen wie dem Zellyse-Syndrom. [145]

Die Untersuchung des Knochenmarks spielt eine wichtige Rolle zur Bestimmung von Immunphänotyp, Zytologie, Zytogenetik und Molekulargenetik der entarteten Zellen [108]. Die Analyse der Zytogenetik dient vor allem der Beurteilung der Prognose und Therapieplanung. Ein wichtiger Subtyp ist beispielsweise die Philadelphia-Chromosom-positive ALL, die mit der Translokation t(9;22), dem Fusionsgen *BCR-ABL1* („*Breakpoint Cluster Region-Abelson-Tyrosinkinase 1*“-Fusionsgen) und einer ungünstigen Prognose einhergeht. Außerdem weisen Patienten mit t(4;11) und t(11;19) vermehrt Rezidive auf. Auch Ikaros-Mutationen werden als ungünstige Prognosefaktoren diskutiert. [145] Im Allgemeinen weisen erwachsene Patienten meist eine schlechte Prognose auf. Kinder zeigen im Gegensatz dazu ein Langzeitüberleben (mindestens 15 Jahre) von 90 %. [146] Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten Prognosefaktoren.

Prognosefaktor	Günstig	Ungünstig
<i>Alter</i>	1–9 J.	< 1 J., > 10 J.
<i>Leukozytenzahl</i>	< 20.000/µl	> 100.000/µl
<i>Translokationen</i>	t(12;21)	t(9;22); t(4;11)
<i>Verlauf</i>	Gutes Therapieansprechen	Therapierefraktär
<i>Chromosomenzahl</i>	> 50	< 45

Tabelle 2: Prognosefaktoren der ALL, eigene Darstellung nach [145]

3.6 Therapie

Im Wesentlichen lässt sich die Behandlung der B-Vorläufer-ALL in drei Bestandteile gliedern. Zuerst erfolgt die Induktionstherapie einschließlich Vorphasetherapie mit dem Ziel, eine Remission zu erreichen. Im Anschluss wird eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe durchgeführt. Außerdem ist die ZNS-Prophylaxe ein weiteres wichtiges Element der vollständigen Therapie. [108]

3.6.1 Vorphase- und Induktionstherapie

In den ersten vier bis sechs Wochen der Behandlung sollen die leukämischen Zellen beseitigt und eine normale Hämatopoese induziert werden. Dies gelingt bei Kindern in 96–99 % und bei Erwachsenen in 78–92 % der Fälle. Zu diesem Zweck wird eine Kombinationstherapie mit einem Steroid und verschiedenen Zytostatika verabreicht. Als Steroid wird meist Dexamethason aufgrund guter Liquorgängigkeit und Wirksamkeit eingesetzt. Vincristin, Asparaginase und Anthrazyklin-Derivate sind Zytostatika, die standardmäßig für die Chemotherapie verwendet werden. Bei einer *BCR-ABL1*-positiven ALL verbessert der zusätzliche Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren die Prognose. Das Erreichen einer kompletten Remission ist mit einer verlängerten Überlebenszeit assoziiert. [108][49]

3.6.2 Konsolidierungstherapie

Nachdem eine Remission induziert wurde, soll diese durch weitere Maßnahmen erhalten werden. Je nach Risikoeinstufung werden zu diesem Zweck unterschiedliche Maßnahmen ergriffen. Patienten ohne wesentliche Risikofaktoren erhalten eine Kombination aus hohen Methotrexat-Dosen mit 6-Mercaptopurin, Vincristin, Asparaginase und einem Glukokortikoid. Der Einsatz von Folsäure soll helfen die toxischen Effekte der Chemotherapie auf das gesunde Gewebe abzuschwächen. Außerdem werden im Rahmen der Reinduktionstherapie ähnliche Medikamente wie in der Induktionsphase verabreicht. Außerdem wird zur Einschätzung des Therapieerfolgs und Rezidivrisikos die minimale Resterkrankung (MRD, nachweisbarer minimaler Rest verbleibender Tumorzellen nach Therapie) ermittelt. Eine MRD-Negativität (keine verbleibenden Tumorzellen nach Therapie nachweisbar) wiederum ist beispielsweise mit einer längeren Rezidivfreiheit nach Therapie assoziiert. [46][49][108]

Bei erhöhtem Risiko ein Rezidiv zu erleiden wird in den ersten Monaten der ersten Remission eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation angeboten, falls ein entsprechender Spender vorhanden ist. Dies gilt beispielsweise für Patienten mit den Translokationen t(9;22) oder t(4;11) sowie > 5 % Blasten im Knochenmark nach der Induktionstherapie. [145]

3.6.3 Erhaltungstherapie

Im Anschluss wird in der Erhaltungsphase ungeachtet des vorherigen Therapiezeigs eine nicht-myelosuppressive Dauertherapie mit Methotrexat und 6-Mercaptopurin bis zum 24. Monat der Therapie empfohlen. Die Leukozyten- und Lymphozytenzahl ist hierbei der entscheidende Faktor für die Therapiesteuerung. Der Zielwert der Leukozyten liegt bei 2.000–3.000/mm³, während bei den Lymphozyten ein Wert > 300/mm³ angestrebt wird. [145]

3.6.4 ZNS-Befall und Prophylaxe

In 21–50 % der Fälle erleiden Patienten mit einer ALL ein ZNS-Rezidiv. Aus diesem Grund wird eine Prophylaxe durchgeführt, welche die Gabe einer intrathekalen Chemotherapie beinhaltet. Die ZNS-Bestrahlung wird heutzutage nicht mehr standardmäßig zur Vorbeugung durchgeführt, da eine erhöhte Gefahr der Ausbildung eines sekundären Tumors des ZNS besteht. Ein Rückfall mit ZNS-Beteiligung, eine sogenannte Meningeosis leukaemica, wird festgestellt, wenn > 5 Zellen/μl im Liquor mit leukämischen Blasten oder eine nachgewiesene Raumforderung im ZNS vorhanden sind. In diesem Fall werden intrathekale Zytostatika in ähnlicher Weise wie zur Prophylaxe für mehrere Wochen angewendet. Außerdem werden Patienten, die älter als ein Jahr sind, einer Schädelbestrahlung unterzogen. [108][145][46]

3.7 Untersuchte Gene

Für das Auftreten der ALL kann es unterschiedliche Ursachen geben, wobei anzunehmen ist, dass das Krankheitsbild am ehesten durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren ausgelöst wird. Auch genetische Veränderungen wurden häufig im Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko untersucht. Die Gene *IKZF1* und *CEBPE* codieren für Transkriptionsfaktoren, die eine wichtige Rolle in der Lympho- und Granulopoese spielen. Das Methylentetrahydrofolatreduktase-Gen (*MTHFR*) codiert für das gleichnamige Enzym, welches eine wichtige Rolle in allen Folat-abhängigen Stoffwechselwegen wie z. B. der DNA-Synthese übernimmt. Das Folattransporter 1-Gen (*SLC19A1*, „*Solute Carrier Family 19 Member 1*“-Gen) steht ebenfalls in Zusammenhang mit Folat, da dessen Produkt, der Folattransporter 1 (RFC1, „*Reduced Folate Carrier 1*“), für die Ein- und Ausschleusung des Stoffes zuständig ist. Jedes dieser Gene wurde in einigen Studien mit der ALL-Entstehung in Verbindung gebracht und wird deshalb in dieser Metaanalyse näher beleuchtet.

3.7.1 *IKZF1*

Das Gen *IKZF1* codiert für den Transkriptionsfaktor Ikaros, der zur Familie der DNA-bindenden Zinkfingerproteine gehört. Es ist bekannt, dass dieser eine zentrale Rolle bei der Regulation der Lymphopoese spielt [119][92]. *IKZF1* ist vor allem in der frühen Phase der Differenzierung der Lymphozyten von Bedeutung und beeinflusst die Entwicklung der hämatopoetischen Stammzelle zur gemeinsamen lymphoiden Vorläuferzelle (Abbildung 6) [38].

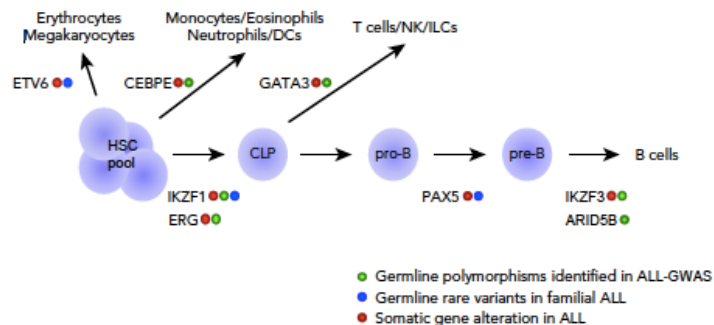


Abbildung 6: Genetische Variationen in hämatopoetischen Transkriptionsfaktoren tragen zum vererbten ALL-Risiko bei; HSC = hematopoietic stem cell, CLP = common lymphoid progenitor, DC = dendritic cells, NK = natural killer cells, ILCs = innate lymphoid cells [38]

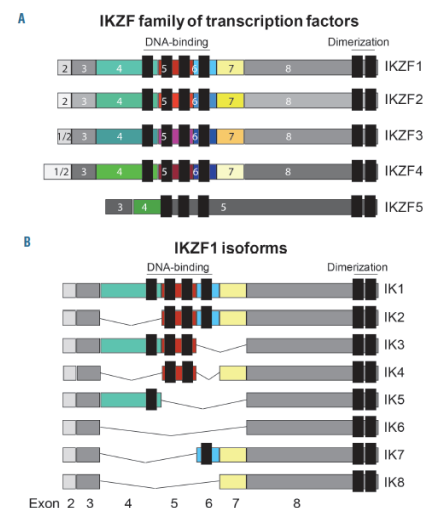


Abbildung 7: Übersicht über die humane Familie der Ikaros-Zinkfinger (IKZF) Transkriptionsfaktoren und IKZF1-Isoformen [77]

Das Gen liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 7 (7p12.2) und besteht aus acht Exonen (Abbildung 11). Davon codieren Exon 4–6 für vier N-terminale Zinkfinger, die DNA binden, und Exon 8 für zwei Zinkfinger am C-terminalen Ende, die für die Protein-Protein-Interaktion essenziell sind. [88][92] Durch alternatives Splicing entstehen jedoch auch kürzere Varianten, die eine geringere oder fehlende

DNA-Affinität aufweisen (Abbildung 7). Die Fähigkeit zur Interaktion mit *IKZF1* bis *IKZF5* ist jedoch weiterhin erhalten und somit bilden sich sogenannte dominant-negative Isoformen. Diese Isoformen sind wiederum mit einer Beeinträchtigung der Differenzierung der lymphoiden Zellen assoziiert. [77][92]

Ikaros bindet an die DNA und reguliert dadurch die Transkription bestimmter Zielgene wie z. B. *PAX5*. Die gesteigerte oder reduzierte Transkription dieser Gene wird durch Chromatin-Remodellierung und direkte Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren bewirkt. [88][77] Bei *IKZF1*-Knockout-Mäusen wurde beispielsweise eine reduzierte Aktivität der hämatopoetischen Stammzellen und das Fehlen von B-Zellen, natürlichen Killerzellen und dendritischen Zellen beobachtet. Außerdem wurde die T-Zelllinie ebenfalls beeinflusst. [55] Die Vermutung liegt nahe, dass genetische Veränderungen die Aktivität von *IKZF1* auch beim Menschen mindern.

Aus diesem Grund wird angenommen, dass Ikaros als Tumorsuppressor fungiert und dessen Funktionalität bei ALL im Kindesalter, insbesondere bei Hochrisiko-B-ALL, eingeschränkt ist. In 15 % der B-ALL-Fälle im Kindesalter wurden Mutationen oder Deletionen im *IKZF1*-Gen beobachtet. [92][88] Vor allem die *BCR-ABL1*-positive ALL wird mit dem Gen *IKZF1* in Verbindung gebracht. Außerdem sind Veränderungen in diesem Gen mit einer geringeren Überlebensrate und einem erhöhtem Rezidivrisiko, vor allem bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen, assoziiert. [55][138]

Auf *IKZF1* können verschiedene Mutationen vorliegen. Der Polymorphismus rs4132601 liegt beispielsweise im 3'-untranslatierten Bereich auf Exon 8 und dessen seltenere Variante wurde mit einer geringeren mRNA-Stabilität in Verbindung gebracht. Die Allelfrequenz dieses möglichen Risikoallels G liegt durchschnittlich in der Gesamtbevölkerung bei 26,46 %. Auf Intron 7 findet sich ein weiterer interessanter Polymorphismus, rs11978267, der nahe eines Enhancers der lymphoiden Zellreihe liegt (Abbildung 8). Weltweit liegt die Frequenz des selteneren G-Allels im Durchschnitt bei 26,47 %. [55][23] Im Rahmen dieser Metaanalyse soll untersucht werden, inwiefern ein statistischer Zusammenhang zwischen diesen Genveränderungen und dem ALL-Erkrankungsrisiko besteht.

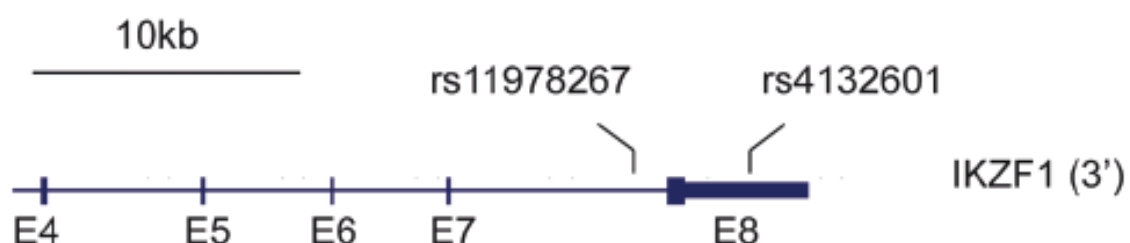


Abbildung 8: Lokalisation der Einzelnukleotid-Polymorphismen rs4132601 und rs11978267 im *IKZF1*-Gen [55]

3.7.2 CEBPE

CEBPE liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 14 (14q11) (Abbildung 11) und codiert für das CCAAT/Enhancer-Bindungsprotein Epsilon. Dieses Protein gehört zur CEBP-Familie und ist ein wichtiger Faktor in der Myelopoese (Abbildung 6).

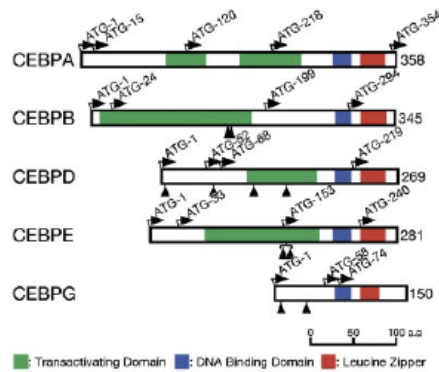


Abbildung 9: Vergleich von fünf der sechs CEBP-Proteine; ATG = Start Codon, aa = Aminosäuren, DNA binding domain + Leucine Zipper = bZIP [1]

Die CEBP-Gruppe setzt sich aus insgesamt sechs Transkriptionsfaktoren zusammen, die eine basische Leucine-Zipper-Domäne zur Anheftung an die DNA am C-terminalen Ende aufweisen. Außerdem besitzen vier der sechs Faktoren eine Transaktivierungsdomäne und das N-terminale Ende ist bei jeder Unterform individuell strukturiert. (Abbildung 9). [1][134]

CEBPE besteht aus 281 Aminosäuren und wurde bisher vor allem mit der Regulation der Differenzierung myeloider Zellen in Verbindung gebracht. Mutationen in diesem Bereich führten bei Mäusen z. B. zu defekten neutrophilen Granulozyten und somit zu opportunistischen Infektionen.

[1][83][134] Außerdem wird angenommen, dass Ikaros normalerweise *CEBPE* hemmt und diese Regulation durch Genmutationen verhindert wird, wodurch es zur Leukämogenese kommen kann [130]. Der Polymorphismus rs2239633 des *CEBPE*-Gens ist eine 5'-Upstream-Variante, die auf einer Promotorregion lokalisiert ist [104]. Im globalen Vergleich ist das A-Allel mit einer Frequenz von 44,92 % seltener vertreten als das G-Allel mit 55,08 % [23]. Diese Analyse untersucht mithilfe statistischer Methoden, inwiefern eine Verbindung zwischen dem ALL-Risiko und dieser Genveränderung besteht.

3.7.3 MTHFR

Auf Position 36.3 des kurzen Arms des Chromosoms 1 ist das Gen *MTHFR* lokalisiert (Abbildung 11). Diese Gensequenz codiert für ein Enzym namens Methylentetrahydrofolatreduktase, welches im Folatstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt. [101]

Folsäure, auch Vitamin B9 genannt, wird in vielfältigen Prozessen im Körper benötigt. Die aktive Form Tetrahydrofolsäure fungiert beispielsweise als Coenzym bei der Übertragung von C1-Gruppen im Rahmen der Purinsynthese, der DNA-Synthese und -Methylierung. Des Weiteren wird es in der Cholin- und Methioninbiosynthese benötigt (Abbildung 10). Der Folatbedarf ist somit bei der Zellteilung allgemein und besonders bei sich schnell teilenden Zellen sehr hoch. [43][60]

Der Folatstoffwechsel kann durch eine inadäquate Ernährung, Änderungen im zellulären Transport oder auch durch Polymorphismen in Genen, die im Zusammenhang mit Folsäure stehen, gestört werden [24].

Damit einhergehende Veränderungen des Folatstatus wurden unter anderem mit der Entstehung von Neuralrohrdefekten bei Säuglingen und unterschiedlichen Krebserkrankungen assoziiert [60].

Zwei exonische Polymorphismen, die im Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko der ALL besonders häufig untersucht wurden, sind A1298C (rs1801131, Glu429Ala) und C677T (rs1801133, Ala222Val) auf *MTHFR*. Es wird vermutet, dass diese genetischen Veränderungen mit einer geringeren Enzymaktivität der Methylentetrahydrofolatreduktase einhergehen und C677T zusätzlich die Folsäureverteilung in der Zelle beeinflusst. [60][79] Die selteneren Allele – C von rs1801131 und T von rs1801133 – kommen mit einer Frequenz von durchschnittlich 30,59 % und 33,55 % in der Allgemeinbevölkerung vor [23]. Die statistische Auswertung der Studien zu diesen beiden genetischen Varianten soll Aufschluss darüber geben, ob sie eine Rolle in der Pathogenese der ALL spielen.

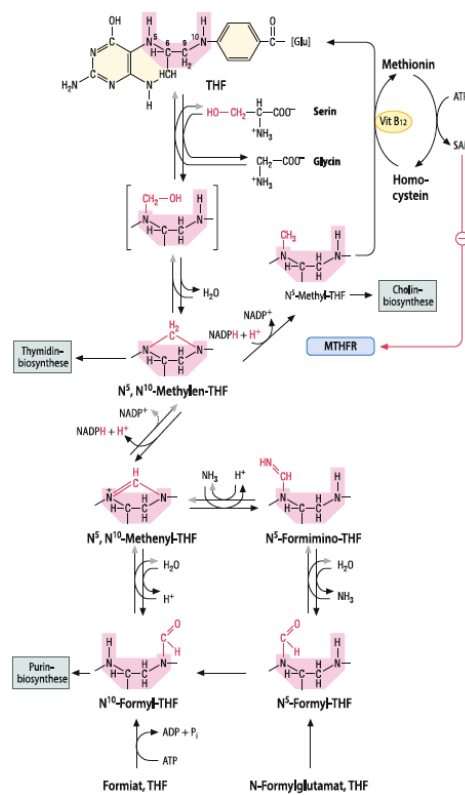


Abbildung 10: Funktion der Tetrahydrofolsäure als Coenzym bei Übertragungen von C1-Resten; THF = Tetrahydrofolsäure, MTHFR = N⁵, N¹⁰-Methylen-THF-Reduktase [43]

3.7.4 SLC19A1

Auf dem langen Arm des Chromosoms 21 (21q22.2) ist das *SLC19A1*-Gen zu finden (Abbildung 11). Das Protein RFC1, welches durch dieses Gen codiert wird, kommt ubiquitär vor und dient unter anderem für 5-Methyltetrahydrofolat als bidirektionaler Transporter. Dieser Stoff spielt eine wichtige Rolle im Folsäurestoffwechsel (Abbildung 10) und somit wird dieser Prozess auch durch RFC1 beeinflusst. Außerdem transportiert RFC1 Antifolate, die als Chemotherapeutika eingesetzt werden, in die Zellen.

Ein Funktionsverlust des Transporters ist somit mit einer Resistenz gegen Chemotherapeutika assoziiert. [60][33][78]

Der Polymorphismus rs1051266 (G80A, Arg27His) auf dem *SLC19A1*-Gen wurde mit einer geringeren Aktivität des RFC1 in Verbindung gebracht [60]. Weltweit liegt die Allelfrequenz des selteneren A-Allels bei 43,78 % [23]. Da Störungen des Folsäurestoffwechsels auch mit Krebserkrankungen assoziiert sind, besteht die Möglichkeit, dass Genveränderungen im Folattransporter auch das Erkrankungsrisiko für ALL beeinflussen.

3.8 Schematische Darstellung der Genabschnitte

Das Karyogramm in Abbildung 11 gibt einen Überblick über die Lokalisation der Gensequenzen, die in dieser Metaanalyse näher betrachtet werden.

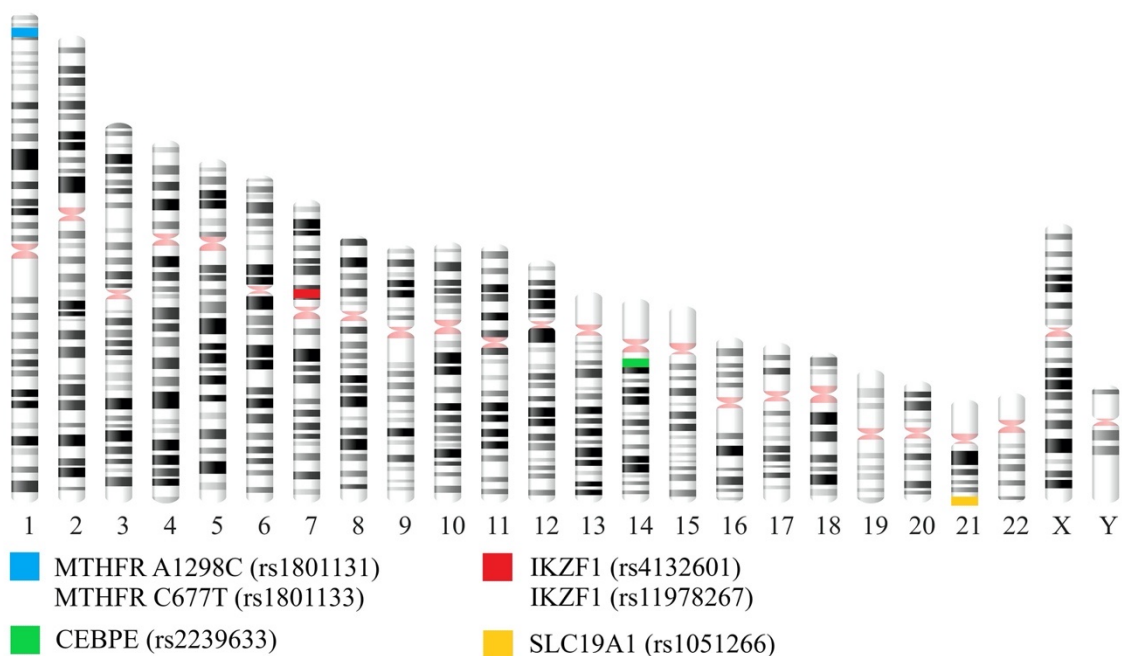


Abbildung 11: Schematische Darstellung der untersuchten Genabschnitte, eigene Darstellung nach [147]

3.9 Arbeitshypothese und Fragestellung der Arbeit

Die Ursachen der ALL sind weitgehend unbekannt und wahrscheinlich gibt es mehrere Einflussfaktoren in der Pathogenese der Erkrankung. Genetische Polymorphismen von Proteinen und Enzymen, die an der Hämatopoese oder im Folatzyklus beteiligt sind, wurden häufig als Risikofaktoren diskutiert. Besonders die Veränderungen auf *IKZF1*(rs4132601 und rs11978267), auf *CEBPE* (rs2239633), auf *MTHFR* (rs1801131 und rs1801133) und *SLC19A1* (rs1051266) waren von großem Interesse.

Zur Überprüfung der Rolle, die diese Genveränderungen bei der ALL-Entstehung spielen, wurde eine Vielzahl an Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, deren Ergebnisse teilweise große Unterschiede aufweisen. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Einerseits variiert der Umfang der Teilnehmerzahl

und das Ergebnis kleinerer Studien ist weniger valide als die Resultate von Arbeiten mit vielen Probanden. Andererseits werden in den Publikationen unterschiedliche Ethnien und Altersgruppen untersucht. Durch die Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) wird überprüft, ob die Kontrollgruppe eine repräsentative Population darstellt. Ist dies nicht der Fall, ist der Vergleich der Fälle mit diesen Kontrollpersonen weniger aussagekräftig.

Aus diesem Grund ist es von großem Interesse den aktuellen Stand der Forschung auf diesem Gebiet in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Aufgrund der großen Teilnehmerzahl, die in diesem Rahmen erfasst wird, können statistische Zusammenhänge zwischen dem Erkrankungsrisiko für ALL und den jeweiligen Polymorphismen mit höherer Evidenz belegt werden. Des Weiteren bietet die Untersuchung aller Fall-Kontroll-Studien zu diesem Thema die Möglichkeit eventuell vorhandene Unterschiede bezüglich Ethnie und Alter der Probanden zu erfassen und in die Bewertung mit einfließen zu lassen. Die Zielsetzung dieser Metaanalyse ist es, alle Publikationen, die mit dem Zugang der saarländischen Universitäts- und Landesbibliothek und der Bayerischen Staatsbibliothek verfügbar sind und die genannten Polymorphismen im Zusammenhang mit dem ALL-Risiko untersuchen, zusammenzufassen.

4 Metaanalyse: Material und Methodik

4.1 Datensuche

Zu Beginn wurde eine allgemeine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed durchgeführt, um Polymorphismen zu identifizieren, die im Zusammenhang mit der Entstehung von ALL mehrfach untersucht worden sind. Die Suchtermini lauteten hierbei: „*acute lymphoblastic leukemia*“, „*precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma*“ und „*polymorphism, genetic*“, „*polymorphism, single nucleotide*“ und „*disease susceptibility*“, „*genetic predisposition to disease*“. Alle Publikationen, die mit diesen Suchbegriffen übereinstimmen, wurden in das Literaturverwaltungsprogramm Zotero Version 5.0.85 importiert und dort kategorisiert.

Gen	Treffer auf Pubmed/ Treffer seit der letzten Metaanalyse	Aktuelle Metaanalyse
<i>ARID5B</i>	49/10	2019 [135]
<i>CDKN2A</i>	39/5	2018 [143]
<i>CEBPE</i>	33/17	2015 [142]
<i>CYP1A1</i>	32/5	2013 [41]
<i>GSTM1</i>	53/1	2019 [127]
<i>GSTP1</i>	25/1	2019 [127]
<i>GSTT1</i>	41/1	2019 [127]
<i>IKZF1</i>	63/34	2015 [66]
<i>MTHFR</i>	98/11	2017 [140]
<i>MTR/MS</i>	13/1	2019 [75]
<i>MTRR</i>	15/3	2014 [31]
<i>NAT2</i>	13/1	2019 [50]
<i>NQO1</i>	21/0	2017 [42]
<i>PIP4K2A</i>	12/8	2018 [25]
<i>SLC19A1/RFC1</i>	71/14	2016 [33]
<i>TS</i>	13/8	2010 [60]
<i>XRCC1</i>	19/5	2015 [125]

Tabelle 3: Übersicht über neue Publikationen häufig untersuchter Gene seit jeweils letzter Metaanalyse

Tabelle 3 gibt einen Überblick über häufig untersuchte Gene im Zusammenhang mit dem ALL-Risiko und jeweils das Jahr, in dem die letzte Metaanalyse zum Thema publiziert worden ist. Im Anschluss wurde aus PubMed die Gesamtzahl der Publikationen zu den jeweiligen Genen und die Zahl der Veröffentlichungen seit der letzten Metaanalyse extrahiert. Die Gene, die über zehn neue Arbeiten seit der neusten quantitativen Analyse aufweisen (in der Tabelle farbig markiert), wurden weiterhin auf Genpolymorphismen untersucht.

Nach der ersten Orientierung konnten die Polymorphismen rs4132601 T/G und rs11978267 A/G auf dem *IKZF1*-Gen, rs2239633 G/A auf dem *CEBPE*-Gen, rs1801131 A/C und rs1801133 C/T auf dem *MTHFR*-Gen und rs1051266 G/A auf dem *SLC19A1*-Gen als besonders ergiebig eingestuft werden. Im zweiten Schritt wurde eine gezielte Literaturrecherche für die einzelnen Genvariationen durchgeführt. Zu diesem Zweck sind zusätzlich die Suchbegriffe „*Ikaros or IKZF1 or rs4132601*“, „*Ikaros or IKZF1 or rs11978267*“, „*CEBPE or rs2239633*“, „*MTHFR or A1298C or rs1801131*“, „*MTHFR or C677T or*

rs1801133“, „*SLC19A1 or RFC1 or G80A or rs1501266*“ verwendet worden. Außerdem wurden die Quellenangaben der Primärliteratur sowie die Webseite der Bayerischen Staatsbibliothek nach geeigneten Artikeln durchsucht und die Recherche konnte schließlich am 06. März 2020 abgeschlossen werden.

4.1.1 Einschluss und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung einer entsprechenden Qualität und gezielter Auswahl der Studien, die analysiert werden sollten, wurden vorab folgende Kriterien definiert. Abhandlungen wurden nur in die Analyse einbezogen, wenn sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllten. (1) Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Polymorphismen *IKZF1* rs4132601 bzw. *IKZF1* rs11978267 bzw. *CEBPE* rs2239633 bzw. *MTHFR* rs1801131 bzw. *MTHFR* 1801133 bzw. *SLC19A1* rs1051266 und der Entstehung von ALL. (2) Anwendung eines Fall-Kontroll-Studiendesigns mit Kontrollpersonen ohne Krebserkrankungen in der Vorgeschichte. (3) Zugriff auf den Volltext oder aussagekräftiges Zusatzmaterial über den Zugang der saarländischen Universitäts- und Landesbibliothek oder der Bayerischen Staatsbibliothek. (4) Verfügbarkeit von vollständigen Genotypenverteilungen oder -frequenzen der Fall- und Kontrollgruppe. Arbeiten, die (1) nicht in den Sprachen Deutsch oder Englisch verfügbar waren, wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Studien, (2) die über die gleichen Patientenkollektive berichten, entfernt und nur die Publikation mit höherer Teilnehmerzahl in die Analyse aufgenommen.

4.1.2 Datenextraktion

Die eingeschlossenen Studien wurden im Folgenden systematisch nach Informationen durchsucht und diese extrahiert. Dazu gehört der Name des Erstautors, das Erscheinungsjahr der Arbeit, das Herkunftsland und die Ethnie der Probanden, die angewendete Genotypisierungsmethode, die Zahl der Studienteilnehmer und der Anteil weiblicher Personen in der Fall- und Kontrollgruppe sowie das Durchschnittsalter der untersuchten Population. Zusätzlich wurde der ALL-Subtyp und die Genotypenverteilung bzw. Risikoallelfrequenz für Fälle und Kontrollen extrahiert. Daten der Patienten mit T- und B-ALL wurden in den Publikationen meist als homogene Gruppe betrachtet und konnten deshalb häufig nicht isoliert erfasst werden. Zuletzt wurden Informationen zum HWE in der Kontrollgruppe erfasst, falls diese vorhanden waren. Die gesamte Datensammlung und -auflistung wurde mithilfe des Computerprogramms Microsoft Excel Version 16.43 durchgeführt.

4.2 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte unter Verwendung des Computerprogramms StatsDirect Statistical Software Version 3.2.10. Außerdem wurden mittels Microsoft Excel Version 16.43 Diagramme erstellt, welche die zeitliche und örtliche Verteilung der eingeschlossenen Studien veranschaulichen.

Arbeiten, welche die ALL im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie z. B. dem Down-Syndrom untersuchen, wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden ausschließlich Daten zu Patienten extrahiert, die an ALL erkrankt waren. Probanden, die eine andere Leukämieform oder ein Lymphom aufwiesen, wurden nicht in die Analyse miteinbezogen. In den meisten Fällen war eine Differenzierung von B- und T-ALL schwer möglich, weshalb beide Arten häufig gemeinsam betrachtet worden sind. Da die ALL vor allem Kinder betrifft wurden Populationen, die Erwachsene einschließen, in einer separaten Analyse untersucht.

Die Ergebnisse wurden in Form eines Dichotomus dargestellt. Die Odds Ratio (OR) besitzt in diesem Fall ein Konfidenzintervall (CI) von 95 %. Der Cochran's Q-Test diente als Entscheidungshilfe, welches Berechnungsmodell angewendet werden sollte. Lag der p-Wert dieses Tests unter 0,05 wurde das Random Effects Modell verwendet. Wurde jedoch ein p-Wert größer oder gleich 0,05 beobachtet fiel die Wahl auf das Fixed Effects Modell.

Die Analyse aller Polymorphismen wurde anhand des dominanten und rezessiven Modells vorgenommen. In Tabelle 4 wird die Verteilung der Genotypen in diesen Modellen dargestellt.

Polymorphismus	Dominantes Modell	Rezessives Modell
<i>IKZF1</i> – rs4132601	GG + TG vs. TT	GG vs. TG + TT
<i>IKZF1</i> – rs11978267	GG + AG vs. AA	GG vs. AG + AA
<i>CEBPE</i> – rs2239633	AA + GA vs. GG	AA vs. GA + GG
<i>MTHFR</i> – rs1801131	CC + AC vs. AA	CC vs. AC + AA
<i>MTHFR</i> – rs1801133	TT + CT vs. CC	TT vs. CT + TT
<i>SLC19A1</i> – rs1051266	AA + GA vs. GG	AA vs. GA + GG

Tabelle 4: Genotypenverteilung bei dominantem und rezessivem Modell; vs. = versus

Mithilfe von Forest-Plots wurden die Ergebnisse der Metaanalyse veranschaulicht. Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern die eingeschlossenen Studien einem Publikationsbias unterliegen. Zu diesem Zweck wurde zu jeder Analyse ein Funnel-Plot erstellt und der Egger-Test durchgeführt. Sowohl die Forest-Plots als auch die Funnel-Plots und der Egger-Test wurden mithilfe des Statistikprogramms StatsDirect erstellt.

Des Weiteren wurde die Metaanalyse kritisch betrachtet und Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Ausreißern oder nicht HWE-konformen Populationen durchgeführt. Das HWE für die Kontrollgruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % mithilfe des Microsoft Excel Tools „Court lab - HW Calculator“ von Michael H. Court (2005–2008) berechnet.

Zusätzlich wurden für jeden Polymorphismus Subgruppenanalysen erstellt. Die Studien wurden zu diesem Zweck nach der Herkunft der Studienteilnehmer in verschiedene ethnische Gruppen eingeteilt. Die Unterteilung umfasste eine afrikanische, asiatische, kaukasisch und gemischte Population, sofern Publikationen zu jeder dieser Untergruppen vorhanden waren.

5 Metaanalyse: Ergebnisse

Abbildung 12 fasst die Herkunftsländer der insgesamt 99 eingeschlossenen Populationen zusammen. Das Kartogramm demonstriert, dass die meisten Studien zu den untersuchten Polymorphismen in Amerika, China und Indien durchgeführt wurden. Betrachtet man jedoch die verschiedenen Kontinente, ist Europa mit 39 untersuchten Populationen führend. Weiterhin stammen 35 Untersuchungsgruppen aus Asien, 19 aus Amerika, 4 aus Afrika und 2 aus Ozeanien.

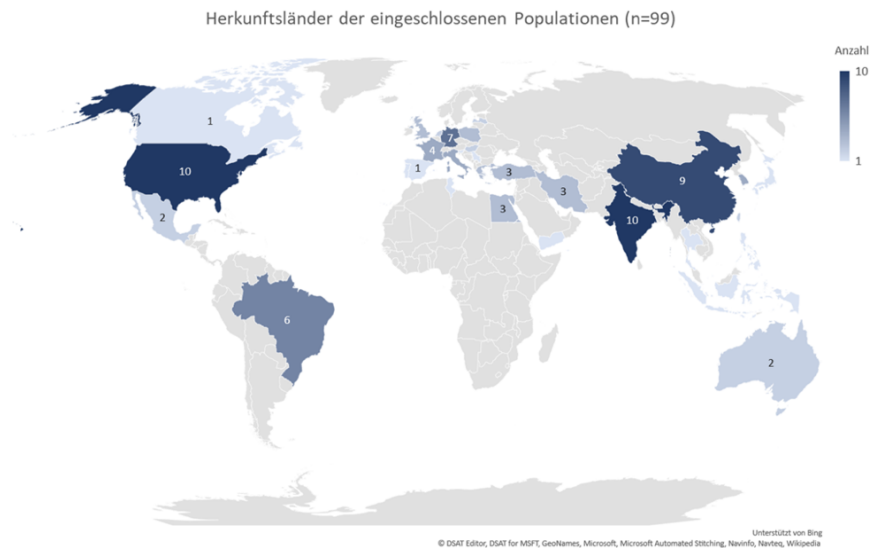


Abbildung 12: Übersicht der eingeschlossenen Populationen nach Herkunftsland

Seit 1999 wurde zu den Polymorphismen, die in dieser Metaanalyse untersucht werden, geforscht (Abbildung 13). Seitdem stieg die Anzahl der pro Jahr veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien zu diesem Thema fast stetig an. Lediglich im Jahr 2008 wurde nur eine infrage kommende Studie publiziert. In den letzten Jahren nahm die Zahl der Veröffentlichungen wieder etwas ab, wobei der Wert von 2020 nicht repräsentativ ist, da die Literatursuche für die quantitative Analyse im März desselben Jahres abgeschlossen wurde.



Abbildung 13: Übersicht über die Erscheinungsjahre der eingeschlossenen Publikationen

5.1 IKZF1 – rs4132601

Es wurden 22 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte in 19 verschiedenen Ländern und insgesamt wurden 9.422 Fälle und 27.670 Kontrollen untersucht. Das Flussdiagramm in Abbildung 14 veranschaulicht den Ablauf der Literaturrecherche und in Tabelle 5 werden die wichtigsten Informationen zu den einzelnen Studien zusammengefasst.

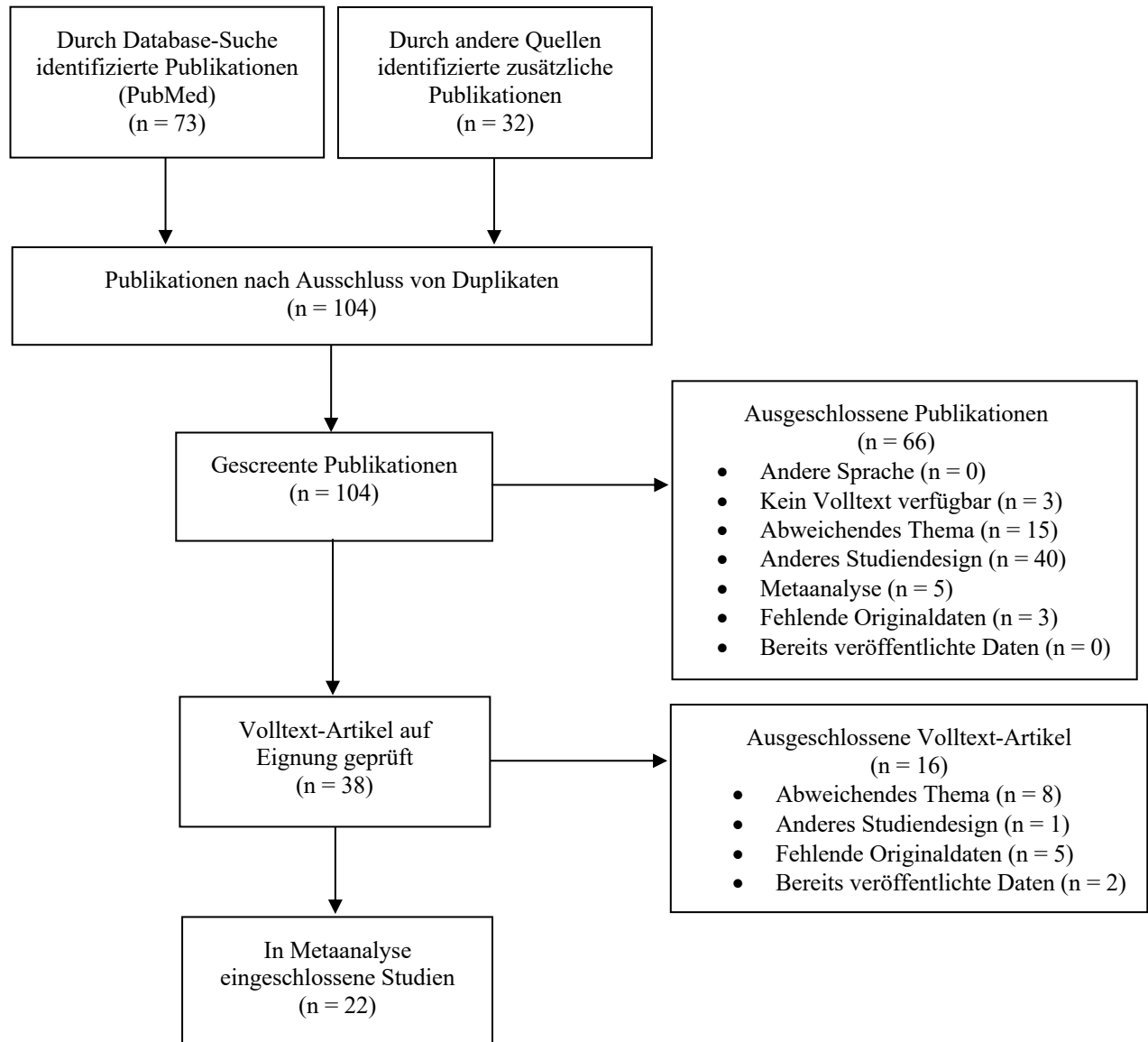


Abbildung 14: Flussdiagramm zur Literaturrecherche von IKZF1 – rs4132601

Autor		Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)
Papaemmanuil et al. [90]	a	2009	UK	kaukasisch	Illumina Infinium HD Human370 Duo/Illumina Hap550K (F/K)	459	1.438	5,5 ± 3,3	k. A.	44,2	49,6
	b				Illumina Infinium HD Human370 Duo/Illumina Hap550K (F/K)	365	960	5,8 ± 3,8	18–69	41,1	45,3
Prasad et al. [97]	a	2010	Deutschland	kaukasisch	Kaspar allele-specific PCR	1.189	1.501	6	58	44,4	49,7
	b		UK	kaukasisch	Kaspar allele-specific PCR	188	360	6	59	47,1	67,6
Vijayakrishnan et al. [124]		2010	Thailand	asiatisch	Kaspar allele-specific PCR	172	182	6	k. A.	42,6	54,9
Pastorczak et al. [91]		2011	Polen	kaukasisch	TaqMan	389	715	4,9	22	42,7	54,6
Lautner-Csorba et al. [64]		2012	Ungarn	kaukasisch	Sequenom iPLEX Gold MassARRAY	543	529	6,4 ± 4,2	16,1 ± 12,4	43,3	42,3
Wang et al. [128]		2013	China	asiatisch	SNaPshot (multiplex PCR)	568	672	< 18	< 18	38,6	65,6
Evans et al. [30]		2014	Australien	kaukasisch	Illumina HumanCNV370-Duo v.1/HumanCNV370-Quad v.3/ Human610-Quad v.1/TaqMan	204	612	6,1	k. A.	46,6	46,6
Lin et al. [69]		2014	Taiwan	asiatisch	TaqMan	45	80	< 18	k. A.	k. A.	k. A.
Kennedy et al. [56]		2015	USA	gemischt	TaqMan	161	226	< 18	0–18	46,6	43,7
Rudant et al. [103]		2015	Frankreich	kaukasisch	Illumina 370K-Quad BeadChips/Illumina Infinium iSelect custom Beadchips	434	415	< 15	k. A.	k. A.	k. A.
Bahari et al. [6]		2016	Iran	asiatisch	Polymerasekettenreaktion-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (PCR-RFLP)	110	120	6,2	k. A.	41,8	k. A.
Bhandari et al. [11]		2016	Indien	asiatisch	TaqMan	162	150	< 18	10–60	39,0	41,0
Kreile et al. [63]		2016	Lettland	kaukasisch	PCR-RFLP	76	121	1–18	k. A.	46,1	k. A.
Al-Absi et al. [2]		2017	Jemen	asiatisch	Fluidigm 192.24 Dynamic Array	136	153	6,61	9,59	39,7	43,8
Lopes et al. [72]		2017	Brasilien	gemischt	TaqMan	246	467	< 18	k. A.	49,0	45,9
Mahjoub et al. [76]		2019	Tunesien	afrikanisch	TaqMan	170	150	7,6 ± 4,5	7,9 ± 5	k. A.	k. A.
Tayel et al. [116]		2019	Ägypten	afrikanisch	PCR-RFLP	90	80	11,9 ± 3,8	9,8 ± 3,4	40,0	45,0
Gesamt						5.707	8.931				

Ellinghaus et al. [28]	a	2012	Deutschland	kaukasisch	Affimetrix SNP array 5.0 (550K)	419	474	< 18	k. A.	45,8	k. A.
	b		Deutschland	kaukasisch	SNPlex and TaqMan	406	1.682	< 18	k. A.	45,3	k. A.
	c		Italien	kaukasisch	SNPlex and TaqMan	287	579	< 18	k. A.	49,5	k. A.
Xu et al. [133]		2015	USA	kaukasisch	Illumina Infinium HumanExome Array v1.0	1.773	10.441	< 18	k. A.	k. A.	k. A.
Urayama et al. [123]		2018	Japan	asiatisch	Illumina HumanCoreExome-12v1.1	527	3.882	4,5 (0,3–16,8)	Erwachsene	k. A.	k. A.
Gesamt						3.412	17.058				
Peyrouze et al. [95]		2012	Frankreich	kaukasisch	TaqMan	76	180	33 (16–77)	k. A.	27,0	k. A.
Burmeister et al. [15]		2014	Deutschland	kaukasisch	TaqMan	227	1.501	38 (16–76)	58	41,6	49,7
Gesamt						303	1.681				

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu IKZF1 – rs4132601; k. A. = keine Angabe; (F) = Fallgruppe; (K) = Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung

Die verschiedenen Studien wurden alle im Fall-Kontroll-Design durchgeführt. Dabei stammen neun der 22 Arbeiten aus Europa, sieben aus Asien, zwei aus Afrika, eine aus Australien und drei aus Amerika. Der Umfang der Studienteilnehmer liegt zwischen 125 in der kleinsten Studie und 12.214 in der größten verfügbaren Publikation. In Bezug auf das Alter wurde zwischen Arbeiten unterschieden, die ausschließlich Kinder als Fälle einbezogen und solche, die Erwachsene mit ALL untersuchten. Bei den Kindern liegt das Alter zwischen 0 und 18 Jahren und im Durchschnitt zwischen 4,5 und 11,9 Jahren. Bei Peyrouze et al. 2012 [95] und Burmeister et al. 2014 [15] hingegen werden Fälle im Alter von durchschnittlich 33 und 38 Jahren einbezogen. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer beträgt in der Fallgruppe zwischen 27,0 % und 49,5 %, wobei bei fünf Publikationen keine Angaben zur Geschlechterverteilung gemacht wurden. Die Kontrollgruppen bestehen aus Personen mit einem mittleren Alter zwischen 7,9 und 59 Jahren. Der Frauenanteil dieser Gruppen lag zwischen 41,0 % und 67,6 %. Jedoch fehlen in dieser Gruppe häufig exakte Angaben zum Durchschnittsalter ($n = 13$) und zum Anteil der Frauen ($n = 11$).

Für die Studien von Ellinghaus et al. [28], Xu et al. [133] und Urayama et al. [123] war lediglich die „minor allele frequency“ (MAF) – die prozentuale Häufigkeit des selteneren Allels – für Fälle und Kontrollen verfügbar. Somit wurden diese in der ersten Analyse ausgeschlossen und erst später unter der Annahme, dass sie das HWE erfüllen, in eine weitere Analyse unter Berechnung der idealen Genotypenverteilung miteinbezogen.

Papaemmanuil et al. [90], Prasad et al. [97] und Ellinghaus et al. [28] unterteilen in ihren Publikationen die untersuchten Probanden in zwei oder mehr Populationen. Bei Papaemmanuil et al. [90] stammen die Teilnehmer beider Gruppen zwar aus dem Vereinigten Königreich, sind jedoch auf verschiedenen Wegen rekrutiert worden. Aus diesem Grund fließen die beiden als eigenständige Studien in die Analyse ein. Auch bei Prasad et al. [97] werden zwei verschiedene Populationen untersucht. Es handelt sich hierbei um eine deutsche (a) und eine britische (b) Studie, die getrennt betrachtet werden. Zuletzt unterteilt sich die Arbeit von Ellinghaus et al. [28] in drei Gruppen, von denen zwei in Deutschland (a/b) und eine in Italien (c) durchgeführt wurde.

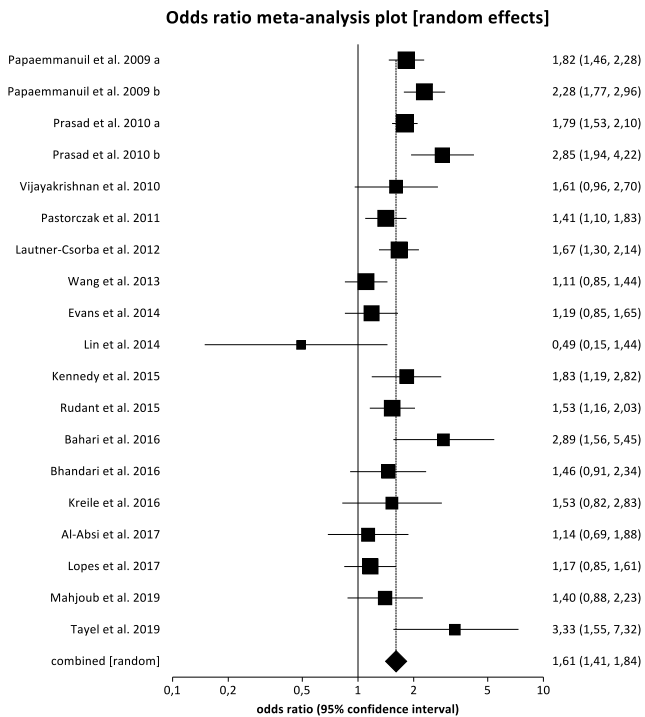


Abbildung 15: Forest-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG + TG vs. TT)

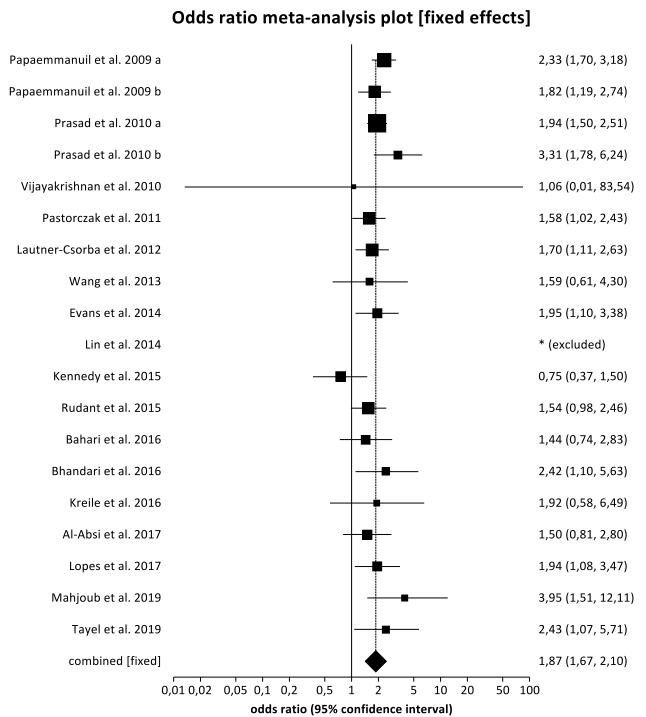


Abbildung 16: Forest-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT)

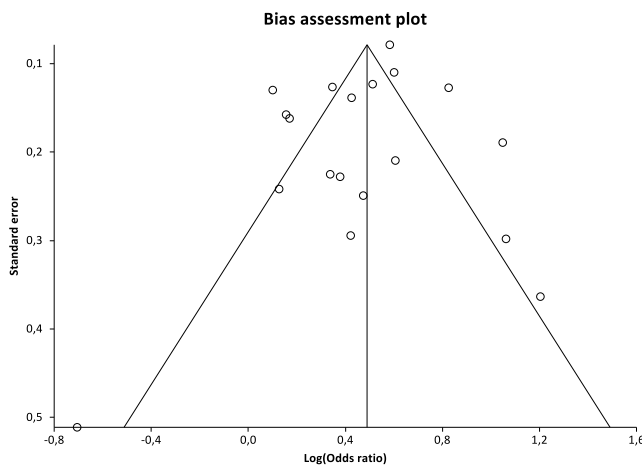


Abbildung 17: Funnel-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG + TG vs. TT)

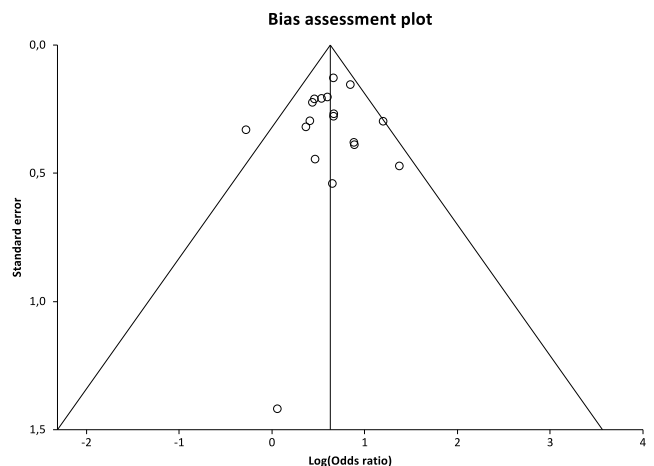


Abbildung 18: Funnel-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT)

Abbildung 15 zeigt die Berechnung des dominanten Modells vom Polymorphismus rs4132601 (GG + TG vs. TT). Hierbei wurde auf das Random Effects Modell zurückgegriffen und die OR ergab 1,61 (95 % CI, 1,41–1,84). Beim rezessiven Modell (GG vs. TG + TT), das auf Abbildung 16 zu sehen ist, wurde das Fixed Effects Modell verwendet und eine OR von 1,87 (95 % CI, 1,67–2,10) festgestellt. Folglich konnte für beide Modelle ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Weiterhin wurden Funnel-Plots zu beiden Modellen erstellt, um einen möglichen Publikationsbias auszuschließen (Abbildung 17/Abbildung 18). Man erkennt eine gleichmäßige Verteilung der Studien.

Zusätzlich ergab der Egger-Test beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,6605 und beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,7516. Aus diesem Grund ist das Vorliegen eines Publikationsbias als unwahrscheinlich einzustufen.

Autor		Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Papaemmanuil et al.[90]	a	2009	erfüllt	erfüllt
	b		erfüllt	erfüllt
Prasad et al. [97]	a	2010	erfüllt	erfüllt
	b		erfüllt	erfüllt
Vijayakrishnan et al. [124]		2010	erfüllt	erfüllt
Pastorczyk et al. [91]		2011	k. A.	erfüllt
Lautner-Csorba et al. [64]		2012	erfüllt	erfüllt
Wang et al. [128]		2013	erfüllt	erfüllt
Evans et al. [30]		2014	erfüllt	erfüllt
Lin et al. [69]		2014	k. A.	erfüllt
Kennedy et al. [56]		2015	nicht erfüllt	nicht erfüllt
Rudant et al. [103]		2015	erfüllt	erfüllt
Bahari et al. [6]		2016	k. A.	nicht erfüllt
Bhandari et al. [11]		2016	erfüllt	erfüllt
Kreile et al. [63]		2016	erfüllt	erfüllt
Al-Absi et al. [2]		2017	erfüllt	erfüllt
Lopes et al. [72]		2017	erfüllt	erfüllt
Mahjoub et al. [76]		2019	erfüllt	erfüllt
Tayel et al. [116]		2019	k. A.	erfüllt

Tabelle 6: Hardy-Weinberg-Equilibrium für die Studien von IKZF1 – rs4132601; k. A. = keine Angabe; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Das HWE wurde in lediglich 17 von 19 Kontrollpopulationen erfüllt (Tabelle 6). Im nächsten Schritt wurde deshalb eine Sensitivitätsanalyse angefertigt, welche die Studien Kennedy et al. 2015 [56] und Bahari et al. 2016 [6] ausschließt (siehe Anhang Abbildung 68/Abbildung 70). Für das rezessive Modell wurde zusätzlich die Studie Lin et al. 2014 [69] entfernt, da keine Kontrollen mit dem Genotypen GG enthalten sind. Die OR ergab für das dominante Modell 1,56 (95 % CI, 1,36–1,79) und 1,95 (95 % CI, 1,73–2,20) für das rezessive Modell. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Metaanalyse mit Studien, die alle das HWE erfüllen, ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt.

In einer weiteren Analyse wurde untersucht, inwiefern sich das Gesamtergebnis ändert, wenn Studien eingeschlossen werden, von denen nur die MAF für Fälle und Kontrollen veröffentlicht wurde. Mit den zusätzlichen Studien Ellinghaus et al. 2012 [28], Xu et al. 2015 [133] und Urayama et al. 2018 [123] ergab sich eine gepoolte OR von 1,59 (95 % CI, 1,40–1,74) im dominanten Random Effects Modell (siehe Anhang Abbildung 72) und 1,91 (95 % CI, 1,75–2,08) im rezessiven Fixed Effects Modell (siehe Anhang Abbildung 73). Somit weichen diese Werte nur minimal vom vorherigen Ergebnis ab und sind weiterhin statistisch signifikant. Auch ein Publikationsbias konnte hier mithilfe der Funnel-Plots (siehe Anhang Abbildung 74 und Abbildung 75) und Ergebnissen der Egger-Tests ($p = 0,2925/p = 0,1222$) nahezu ausgeschlossen werden.

Die nächste Untersuchung umfasst zusätzlich noch Studien, die ALL-Fälle im Erwachsenenalter betrachten, um festzustellen, in welchem Maße das Ergebnis dadurch beeinflusst wird. Die Arbeiten von

Peyrouze et al. 2012 [95] und Burmeister et al. 2014 [15] verändern die OR in beiden Modellen nur geringfügig. Im dominanten Modell wurde mit dem Random Effects Modell ein Wert von 1,57 (95 % CI, 1,42–1,74) berechnet (siehe Anhang Abbildung 76). Beim rezessiven Modell konnte ebenfalls kein großer Unterschied mit einem Ergebnis von 1,90 (95 % CI, 1,75–2,07) beobachtet werden (siehe Anhang Abbildung 77). Beide Modelle bleiben weiterhin statistisch signifikant. Ein Publikationsbias ist aufgrund des Ergebnisses der Egger-Tests von 0,2825 im dominanten und 0,0905 im rezessiven Modell und den Funnel-Plots (siehe Anhang Abbildung 78 und Abbildung 79) nicht anzunehmen.

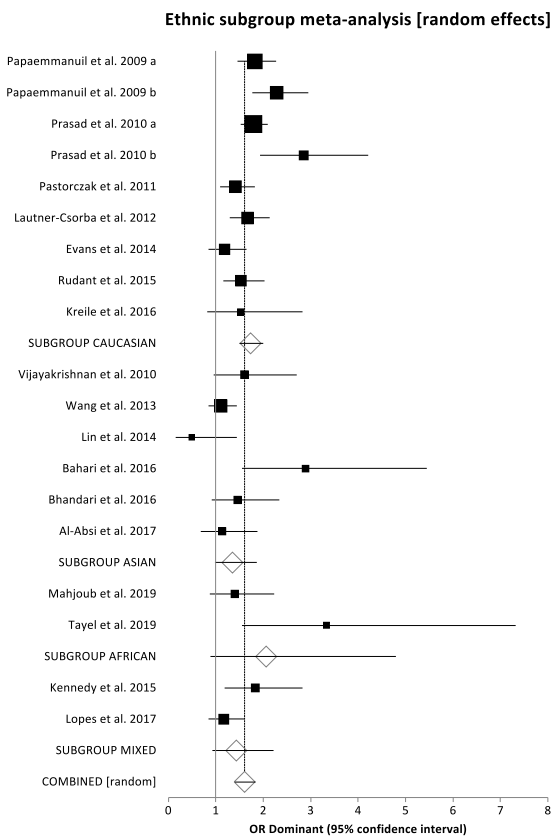


Abbildung 19: Forest-Plot Subgruppenanalyse
IKZF1 – rs4132601 (GG + TG vs. TT)

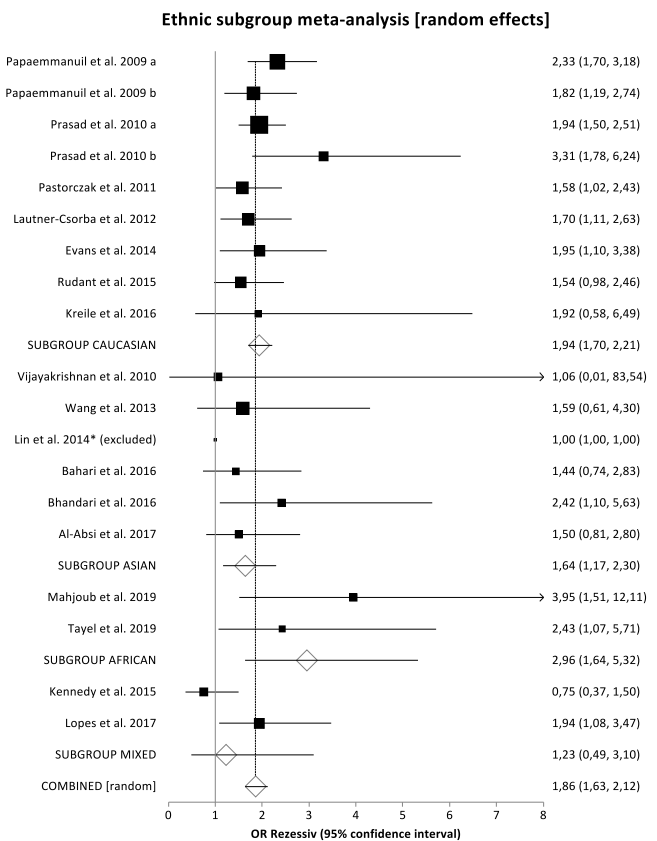


Abbildung 20: Forest-Plot Subgruppenanalyse
IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT)

Abbildung 19 und Abbildung 20 zeigen die Forest-Plots zur Subgruppenanalyse, die in einem weiteren Schritt durchgeführt wurde. Es wurde eine Unterteilung in Kaukasier, Asiaten, Afrikaner und eine gemischte Gruppe vorgenommen. Im dominanten Modell konnte nur für die kaukasische Population ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer OR von 1,73 (95 % CI, 1,50–2,00) nachgewiesen werden. Andererseits zeigte sich im rezessiven Modell sowohl für Kaukasier (OR: 1,94; 95 % CI, 1,70–2,21) als auch für Asiaten (OR: 1,64; 95 % CI, 1,17–2,30) und Afrikaner (OR: 2,96; 95 % CI, 1,64–5,32) statistische Signifikanz.

5.2 IKZF1 – rs11978267

Insgesamt besteht die Metaanalyse aus 14 Studien und es wurden in diesem Zusammenhang 5.745 Fälle und 35.551 Kontrollen erfasst. Die Datenerhebung der Publikationen erfolgte in neun verschiedenen Ländern. Das Flussdiagramm in Abbildung 21 veranschaulicht den Prozess der Literaturrecherche und die Übersicht in Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der verschiedenen Studien.

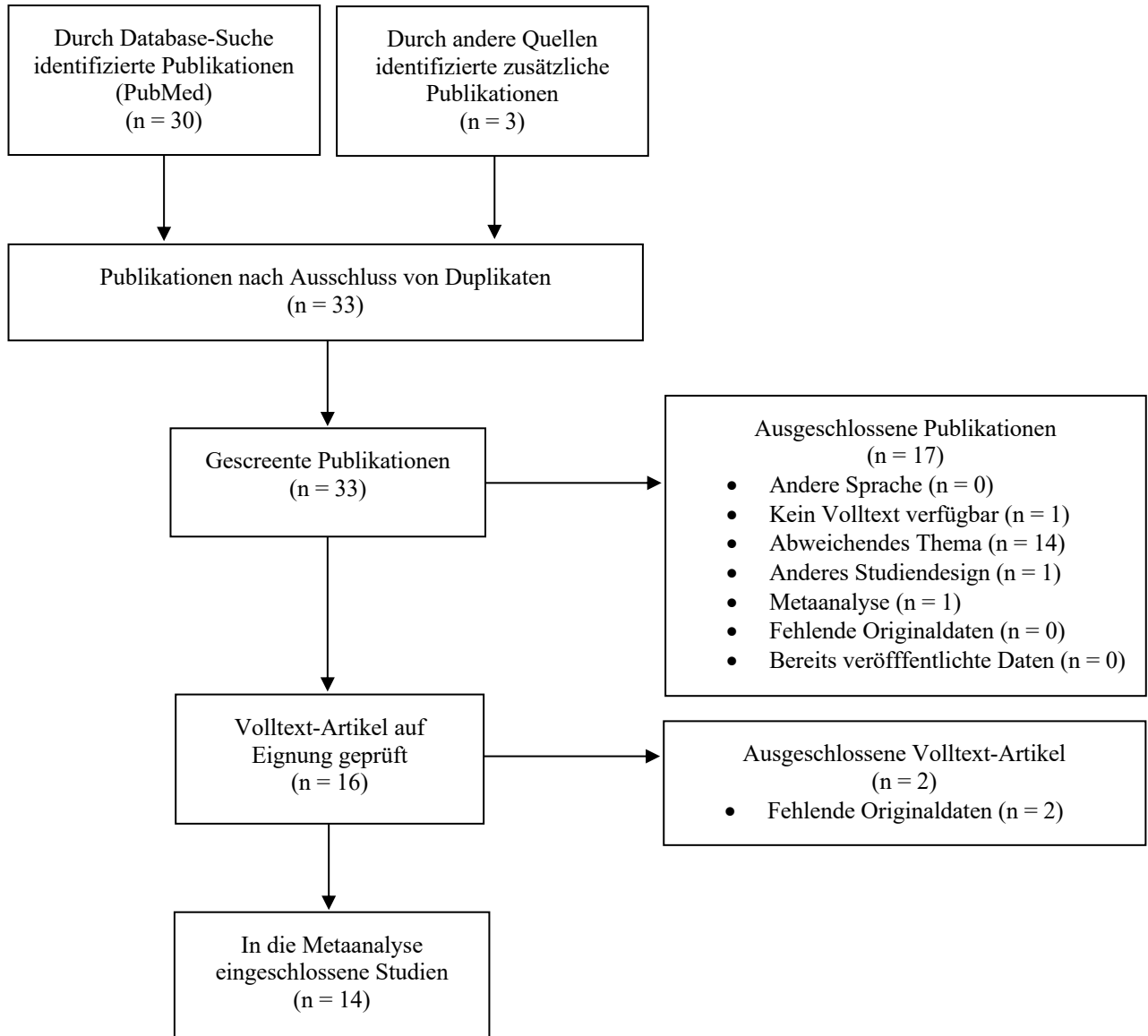


Abbildung 21: Flussdiagramm zur Literaturrecherche von IKZF1 – rs11978267

Autor	Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)	
Treviño et al. [122]	2009	USA	kaukasisch	Affymetrix 500K Array Set chips	274	17.958	< 18	k. A.	k. A.	k. A.	
Lautner-Csorba et al. [64]	2012	Ungarn	kaukasisch	Sequenom iPLEX Gold MassARRAY	543	529	6,4 ± 4,2	16,1 ± 12,4	56,7	42,3	
Linabery et al. [70]	2013	USA	kaukasisch	TaqMan	574	384	0–14	k. A.	55,1	46,0	
Ross et al. [102]	2013	USA	kaukasisch	TaqMan	96	384	< 1	k. A.	k. A.	k. A.	
Emerenciano et al. [29]	2014	Brasilien	gemischt	TaqMan	154	490	< 2	Säuglinge	47,2	48,1	
Bahari et al. [6]	2016	Iran	asiatisch	PCR-RFLP	110	120	6,2 ± 3,7	5,8 ± 2,2	46,0	53,3	
Al-Absi et al. [2]	2017	Jemen	asiatisch	Fluidigm 192.24 Dynamic Array	136	153	6,61	9,59	39,7	43,8	
Lopes et al. [72]	2017	Brasilien	gemischt	TaqMan	246	467	< 18	k. A.	45,9	49,0	
Mahjoub et al. [76]	2019	Tunesien	afrikanisch	TaqMan	170	150	7,6 ± 4,5	7,9 ± 5,0	50,0	55,6	
Gesamt					2.303	20.635					
Ellinghaus et al. [28]	a	2012	Deutschland	kaukasisch	Affimetric SNP array 5.0 (550K)	419	474	< 18	k. A.	45,8	k. A.
	b		Deutschland	kaukasisch	SNPlex and TaqMan	406	1.682	< 18	k. A.	45,3	k. A.
	c		Italien	kaukasisch	SNPlex and TaqMan	287	579	< 18	k. A.	49,5	k. A.
Orsi et al. [89]	2012	Frankreich	kaukasisch	Human CNV370-Quad Illumina beadchip	361	1.542	5,6 ± 3,6	Erwachsene	47,0	61,0	
Xu et al. [132]	a	2013	USA	kaukasisch	Affymetrix GeneChip/ Human SNPArray 6.0	972	1.386	< 18	k. A.	k. A.	k. A.
	b		USA	afrikanisch	Affymetrix GeneChip	89	1.363	< 18	k. A.	k. A.	k. A.
	c		USA	gemischt	Affymetrix GeneChip	305	1.008	< 18	k. A.	k. A.	k. A.
Urayama et al. [123]	2018	Japan	asiatisch	Illumina HumanCoreExome-12 v1.1 BeadChip	527	3.882	4,5	k. A.	k. A.	k. A.	
Gesamt					3.366	11.916					
Peyrouze et al. [95]	2012	Frankreich	kaukasisch	TaqMan	76	3.000	33 (16–77)	k. A.	27,0	k. A.	

Tabelle 7: Charakteristika der Studien zu IKZF1 – rs11978267; k. A. = keine Angabe; (F) = Fallgruppe; (K) = Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung

Die eingeschlossenen Arbeiten weisen alle ein Fall-Kontroll-Design auf. Vier der 14 Publikationen stammen aus Europa, drei aus Asien, eine aus Afrika und sechs aus Amerika. Die Zahl der Studienteilnehmer liegt zwischen 230 in der kleinsten und 18.232 in der größten verfügbaren Studie. Es wurde zwischen Arbeiten unterschieden, die ausschließlich Kinder als Fälle einbeziehen und solche, die ALL im Erwachsenenalter untersuchen. Das Kindesalter liegt zwischen 0 und 18 Jahren und im Durchschnitt zwischen 4,5 und 7,6 Jahren. Bei Peyrouze et al. [95] hingegen werden Fälle mit einem mittleren Alter von 33 Jahren analysiert. Der Anteil der weiblichen Probanden beträgt zwischen 27,0 % und 56,7 %, wobei bei vier Arbeiten keine Angaben zur Geschlechterverteilung veröffentlicht wurden. Bei den Kontrollgruppen liegen die publizierten Werte des durchschnittlichen Alters zwischen 5,8 und 16,1 Jahren. Dieselbe Gruppe weist einen Frauenanteil zwischen 42,3 % und 61,0 % auf. Jedoch sind bei den Kontrollen häufig keine genauen Angaben zum durchschnittlichen Alter (n = 12) und zur Geschlechterverteilung (n = 10) verfügbar.

Die Publikationen Ellinghaus et al. 2012 [28], Orsi et al. 2012 [89], Xu et al. 2013 [132] und Urayama et al. 2018 [123] veröffentlichen für die Fall- und Kontrollgruppe lediglich die MAF. Aus diesem Grund wurden diese in der ersten Analyse nicht berücksichtigt und erst in einem weiteren Schritt unter der Annahme, dass sie das HWE optimal erfüllen, miteinbezogen.

Ellinghaus et al. [28] und Xu et al. [132] berichten in ihren Arbeiten über jeweils drei verschiedene Populationen. Die Studie Ellinghaus et al. 2012 [28] umfasst Teilnehmer aus Italien (c) und aus Deutschland (a/b), die in drei Gruppen gegliedert wurden. Diese Aufteilung wurde in der Metaanalyse übernommen. Es handelt sich bei Xu et al. 2013 [132] um eine Arbeit, die verschiedene Ethnien in den USA untersucht. Dabei wurde eine Unterteilung in Kaukasier (a), Afrikaner (b) und eine gemischte (c) Population vorgenommen, die in der quantitativen Analyse ebenfalls angewendet wird.

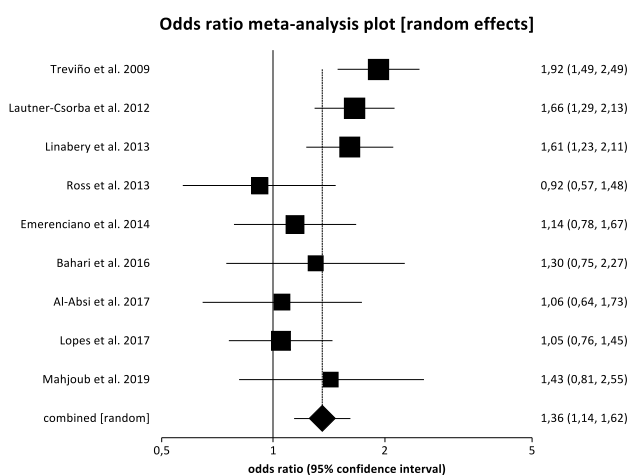


Abbildung 22: Forest-Plot
IKZF1 – rs11978267 (GG + AG vs. AA)

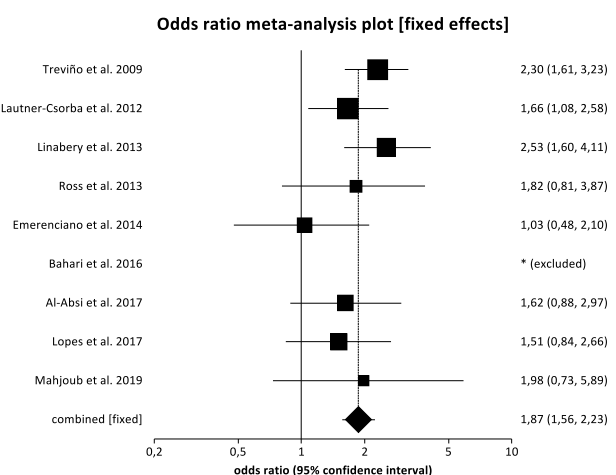


Abbildung 23: Forest-Plot
IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA)

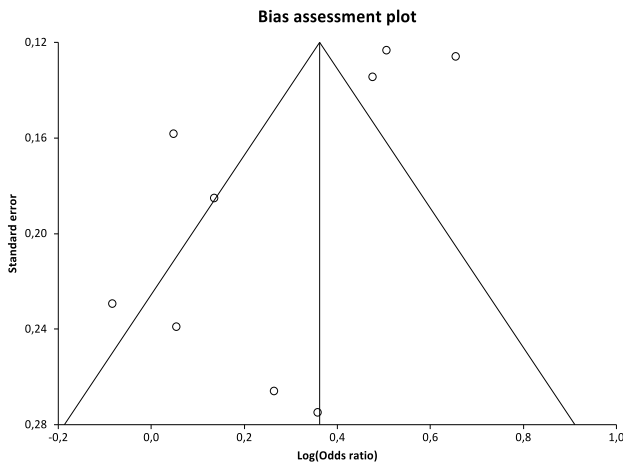


Abbildung 24: Funnel-Plot
IKZF1 – rs11978267 (GG + AG vs. AA)

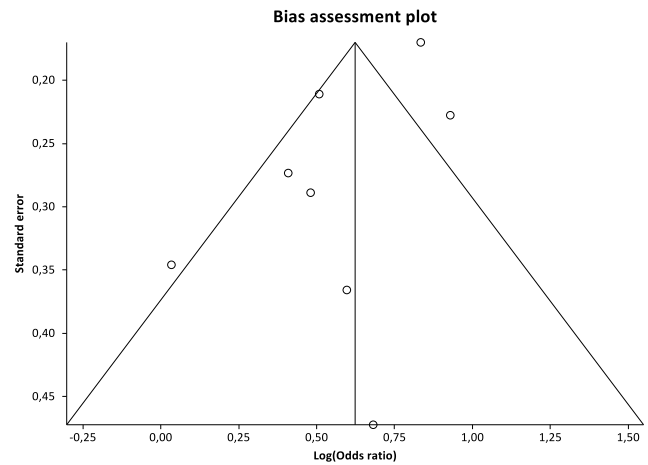


Abbildung 25: Funnel-Plot
IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA)

Das dominante Modell der Analyse des Polymorphismus rs11978267 (GG + AG vs. AA) ist auf Abbildung 22 zu sehen. Im Random Effects Modell ergab sich eine gepoolte OR von 1,36 (95 % CI, 1,14–1,62). Abbildung 23 zeigt das rezessive Modell (GG vs. AG + AA) und im Fixed Effects Modell wurde hier eine OR von 1,87 (95 % CI, 1,56–2,23) berechnet. Somit weisen beide Modelle einen statistisch signifikanten Zusammenhang auf.

Zusätzlich wurden Funnel-Plots zu beiden Modellen erstellt, um eine mögliche Publikationsverzerrung zu untersuchen (Abbildung 82 und Abbildung 83). Es fällt auf, dass vor allem größere Studien einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs11978267 und ALL aufzeigen. Weiterhin ergab der Egger-Test beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,0543 und beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,1839. Daraus folgt, dass wahrscheinlich kein Publikationsbias vorliegt.

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Treviño et al. [122]	2009	erfüllt	erfüllt
Lautner-Csorba et al. [64]	2012	erfüllt	erfüllt
Linabery et al. [70]	2013	erfüllt	erfüllt
Ross et al. [102]	2013	erfüllt	erfüllt
Emerenciano et al. [29]	2014	erfüllt	erfüllt
Bahari et al. [6]	2016	k. A.	nicht erfüllt
Al-Absi et al. [2]	2017	erfüllt	erfüllt
Lopes et al. [72]	2017	erfüllt	erfüllt
Mahjoub et al. [76]	2019	nicht erfüllt	nicht erfüllt

Tabelle 8: Hardy-Weinberg-Equilibrium für die Studien von IKZF1 – rs11978267; k. A. = keine Angabe; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

In zwei der neun Studien wurde das HWE verletzt (Tabelle 8). Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die die Studien Bahari et al. 2016 [6] und Mahjoub et al. 2019 [76] ausschließt. Das dominante Modell zeigte eine OR von 1,35 (95 % CI, 1,09–1,66) und das rezessive Modell ergab einen Wert von 1,85 (95 % CI, 1,50–2,27) (siehe Anhang Abbildung 80/Abbildung 81). Es zeigt sich also ebenfalls ein signifikantes Ergebnis bei einer Sensitivitätsanalyse, welche ausschließlich HWE-konforme Studien einschließt.

Die nächste Analyse schließt zusätzlich Studien ein, von denen nur die MAF für Fälle und Kontrollen verfügbar ist. Die Arbeiten veränderten das Ergebnis der gepoolten OR nur geringfügig, denn mit Ellinghaus et al. 2012 [28], Orsi et al. 2012 [89], Xu et al. 2013 [132] und Urayama et al. 2018 [123] ergab sich ein Wert von 1,41 (95 % CI, 1,26–1,58) im dominanten Random Effects Modell (siehe Anhang Abbildung 84) und 1,82 (95 % CI, 1,62–2,03) im rezessiven Fixed Effects Modell (siehe Anhang Abbildung 85). Folglich weisen beide Modellen weiterhin eine statistische Signifikanz auf. Auch ein Publikationsbias erscheint in Zusammenschau der Funnel-Plots (siehe Anhang Abbildung 86 und Abbildung 87) mit den Ergebnissen der Egger-Tests ($p = 0,0758/p = 0,0563$) nicht plausibel.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob die Ergänzung einer Studie, die ALL-Fälle bei Erwachsenen umfasst, ein anderes Ergebnis liefert als die bisherige Analyse. Die OR in beiden Modellen wurde durch die Arbeit von Peyrouze et al. 2012 [95] kaum merklich verändert. Mithilfe des Random Effects Modells wurde im dominanten Modell eine OR von 1,42 (95 % CI, 1,27–1,58) bestimmt (siehe Anhang Abbildung 88). Das rezessive Modell zeigt mit einem Ergebnis von 1,81 (95 % CI, 1,62–2,02) ebenfalls keine große Differenz zur vorherigen Analyse (siehe Anhang Abbildung 89).

Beide Modelle bleiben weiterhin statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien sind die Funnel-Plots nicht besonders aussagekräftig (Abbildung 90 und Abbildung 91) und auch die p-Werte der Egger-Tests ($p = 0,0862/p = 0,0438$) widerlegen das mögliche Vorliegen eines Publikationsbias nicht.

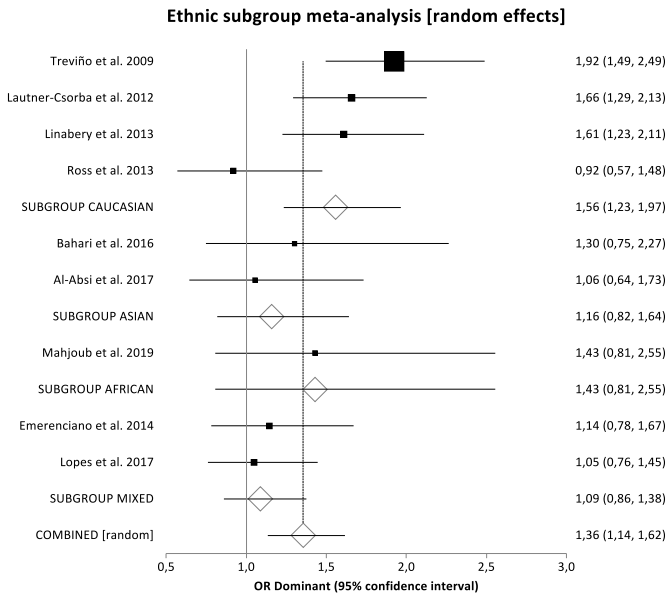


Abbildung 26: Forest-Plot Subgruppenanalyse
IKZF1 – rs11978267 (GG + AG vs. AA)

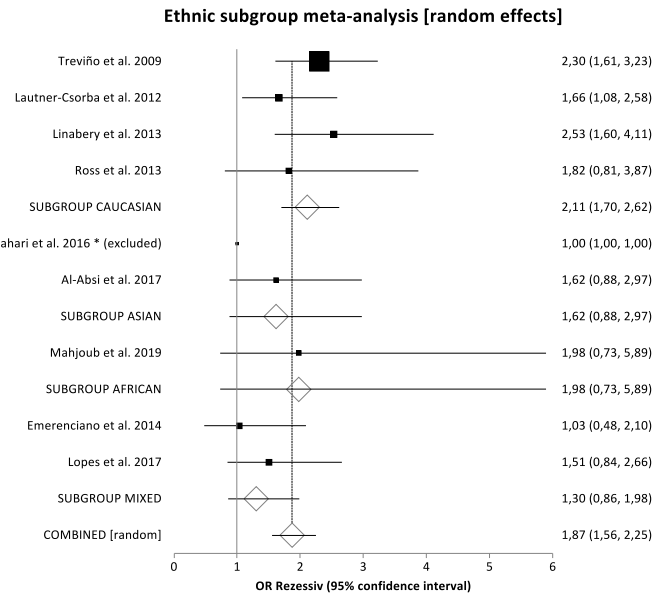


Abbildung 27: Forest-Plot Subgruppenanalyse
IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA)

Der Forest-Plot des dominanten Modells in Abbildung 26 und des rezessiven Modells in Abbildung 27 veranschaulichen die Subgruppenanalyse für den Polymorphismus rs11978267 im Random Effects Modell. Es wurde eine kaukasische, eine asiatische, eine afrikanische und eine gemischte Gruppe unterschieden. Beide Modelle zeigten sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell für die Kaukasier eine statistische Signifikanz mit einer OR von 1,56 (95 % CI, 1,23–1,97) und 2,11 (95 % CI, 1,70–2,62). Andererseits ist zu bedenken, dass für die Analyse der Asiaten und der Afrikaner jeweils nur eine oder zwei Publikationen verfügbar waren und deren Aussagekraft deshalb stark eingeschränkt ist.

5.3 CEBPE – rs2239633

Die Metaanalyse umfasst 19 Studien, die in 16 verschiedenen Ländern durchgeführt wurden. Insgesamt wurden in diesem Rahmen 7.358 Fälle und 18.328 Kontrollen analysiert. Das Flussdiagramm in Abbildung 28 zeigt die einzelnen Schritte der Literatursuche und in Tabelle 9 werden die extrahierten Informationen zu den einzelnen Publikationen zusammengefasst.

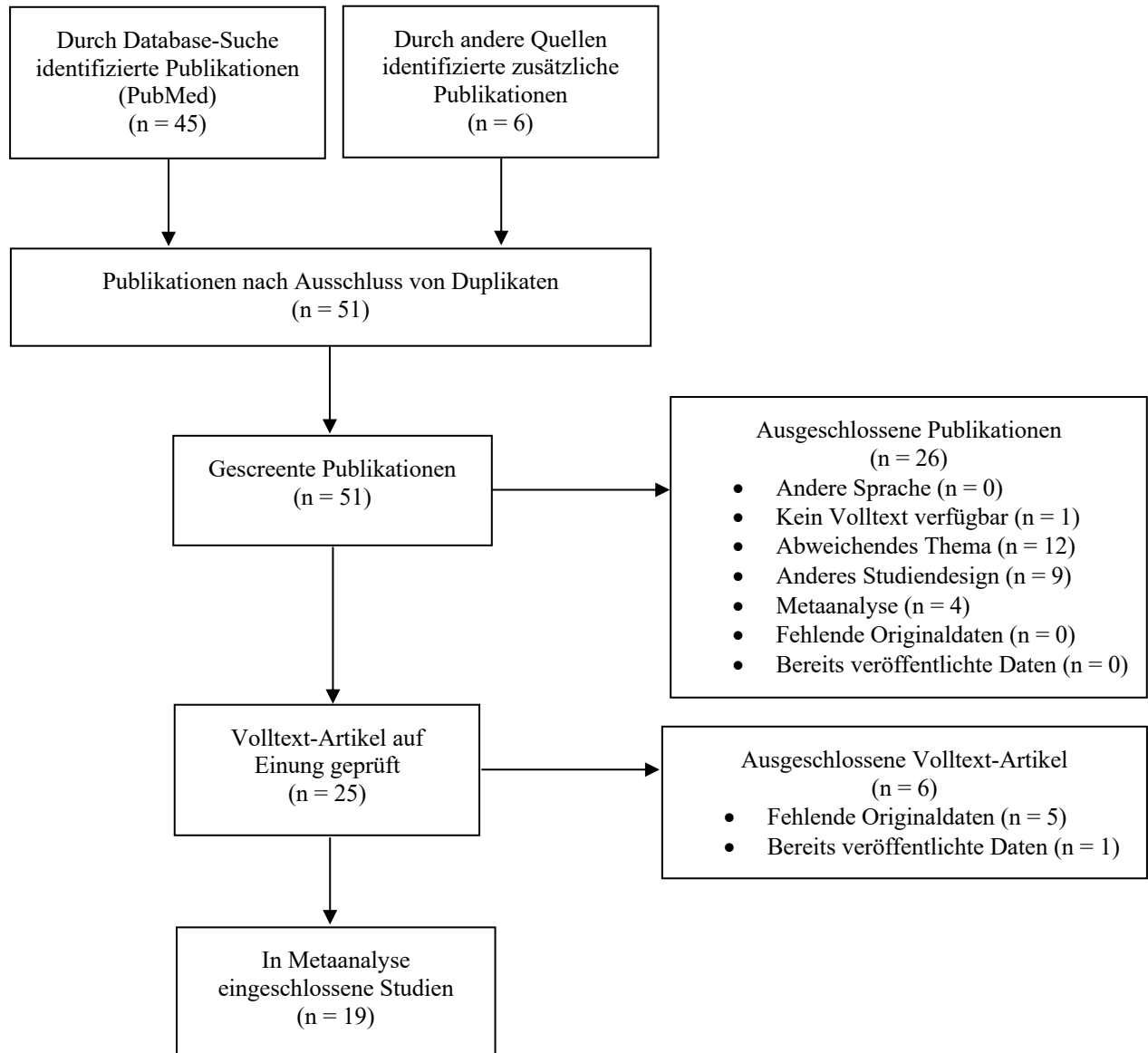


Abbildung 28: Flussdiagramm zur Literaturrecherche von CEBPE – rs2239633

Autor		Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)	
Papaemmanuil et al. [90]	a	2009	UK	kaukasisch	Illumina Infinium HD Human370 Duo/Illumina Hap550K (F/K)	459	1.435	5,5 ± 3,3	k. A.	44,2	49,6	
	b				Illumina Infinium HD Human370 Duo/Illumina Hap550K (F/K)	365	960	5,8 ± 3,8	18–69	41,1	45,3	
Prasad et al. [97]	a	2010	Deutschland	kaukasisch	Kaspar allele-specific PCR	1.193	1.510	6	58	44,4	49,7	
	b		UK	kaukasisch	Kaspar allele-specific PCR	183	352	6	59	47,1	67,6	
Vijaykrishnan et al. [124]		2010	Thailand	asiatisch	Kaspar allele-specific PCR	172	182	6	1825	42,6	54,9	
Pastorczak et al. [91]		2011	Polen	kaukasisch	TaqMan	388	711	4,9	22	42,7	54,6	
Lautner-Csorba et al. [64]		2012	Ungarn	kaukasisch	Sequenom iPLEX Gold MassARRAY	543	529	6,4 ± 4,2	16,1 ± 12,4	43,3	42,3	
Orsi et al. [89]		2012	Frankreich	kaukasisch	Human CNV370-Quad Illumina/Illumina Infinium iSelect custom beadchips	361	1.542	5,6 ± 3,6	Erwachsene	47,0	41,0	
Ross et al. [102]		2013	USA	kaukasisch	TaqMan	85	363	< 1	k. A.	k. A.	k. A.	
Wang et al. [128]		2013	China	asiatisch	SNaPshot (multiplex PCR)	568	672	< 18	< 18	38,6	65,6	
Emerenciano et al. [29]		2014	Brasilien	gemischt	TaqMan	160	483	< 2	k. A.	47,2	48,1	
Kennedy et al. [56]		2015	USA	gemischt	TaqMan	159	228	0–18	0–18	46,6	43,7	
Bekker-Méndez et al. [9]		2016	Mexiko	gemischt	TaqMan	285	476	7,5 ± 4,1	Erwachsene	45	53,0	
Bhandari et al. [11]		2016	Indien	asiatisch	TaqMan	162	150	< 18	10–60	39,0	41,0	
Kreile et al. [63]		2016	Lettland	kaukasisch	PCR-RFLP	76	121	1–18	k. A.	46,1	k. A.	
Al-Absi et al. [2]		2017	Jemen	asiatisch	Fluidigm 192.24 Dynamic Array	136	153	6,61	9,59	39,7	43,8	
Carvalho et al. [17]		2020	Brasilien	gemischt	TaqMan	121	154	5,29 ± 3,32	23,77 ± 5,48	40,5	60,6	
Gesamt						5.416	10.021					

Ellinghaus et al. [28]	a	2012	Deutschland	kaukasisch	Affimetrix SNP array 5.0 (550K)	419	474	< 18	k. A.	45,8	k. A.
	b		Deutschland	kaukasisch	SNPlex and TaqMan	406	1.682	< 18	k. A.	45,3	k. A.
	c		Italien	kaukasisch	SNPlex and TaqMan	287	579	< 18	k. A.	49,5	k. A.
Urayama et al. [123]		2018	Japan	asiatisch	Illumina HumanCoreExome-12v1.1	527	3.882	4,5 (0,3–16,8)	Erwachsene	k. A.	k. A.
Gesamt						1.639	6.617				
Peyrouze et al. [95]		2012	Frankreich	kaukasisch	TaqMan	76	180	33 (16–77)	k. A.	27	k. A.
Burmeister et al. [15]		2014	Deutschland	kaukasisch	TaqMan	227	1.510	38 (16–76)	58	41,6	49,7
Gesamt						303	1.690				

Tabelle 9: Charakteristika der Studien zu CEBPE rs2239633; k. A. = keine Angabe; (F) = Fallgruppe; (K) = Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung

Neun der 19 Fall-Kontroll-Studien stammen aus Europa, fünf aus Asien und fünf aus Amerika. Der Studienumfang liegt zwischen 197 in der kleinsten und 4.409 in der größten verfügbaren Publikation. Bei den Kindern liegt das Alter zwischen 0 und 18 Jahren und im Durchschnitt zwischen 4,5 und 7,5 Jahren. Im Gegensatz dazu betrachten Burmeister et al. [15] und Peyrouze et al. [95] erwachsene Probanden im Alter von durchschnittlich 33 und 38 Jahren. Der Frauenanteil der Studien beträgt zwischen 27,0 % und 49,5 %, wobei bei zwei Publikationen keine Angaben zum Geschlechterverhältnis gemacht wurden. Die Kontrollgruppen umfassen Personen mit einem mittleren Alter zwischen 16,1 und 59 Jahren. Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer liegt hier zwischen 41,0 % und 67,6 %. Angaben zum Durchschnittsalter (n = 8) und zur Geschlechterverteilung (n = 7) wurden allerdings oft nicht publiziert.

Die Arbeiten von Ellinghaus et al. [28] und Urayama et al. [123] publizieren lediglich die MAF der Fälle und Kontrollen. Deshalb mussten diese Studien in der primären Analyse ausgeschlossen werden. Unter der Annahme, dass das HWE in diesen Publikationen ideal erfüllt ist, wurden diese anschließend ergänzt und die Berechnungen erneut durchgeführt.

Papaemmanuil et al. [90], Prasad et al. [97] und Ellinghaus et al. [28] nehmen in ihren Studien eine Unterteilung ihrer Teilnehmer in zwei oder mehr Gruppen vor. Die Daten der Populationen bei Papaemmanuil et al. [90] wurden zwar beide im Vereinigten Königreich erhoben, diese wurden jedoch auf verschiedenen Wegen rekrutiert. Folglich werden beide als separate Studien in der Analyse gewertet. Prasad et al. [97] berichten über zwei verschiedene Populationen, die in eine deutsche (a) und eine britische (b) Gruppe aufgeteilt werden. Zuletzt trennt die Arbeit von Ellinghaus et al. [28] die Probanden in drei Populationen, von denen zwei aus Deutschland (a/b) und eine aus Italien (c) stammen.

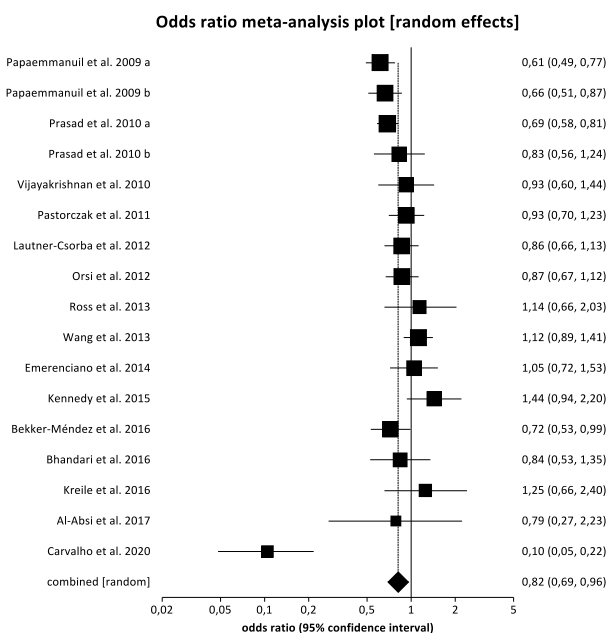


Abbildung 29: Forest-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG)

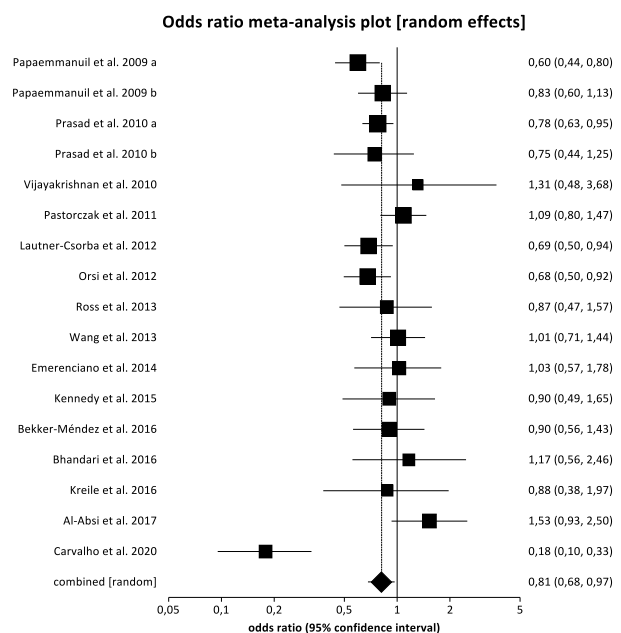


Abbildung 30: Forest-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG)

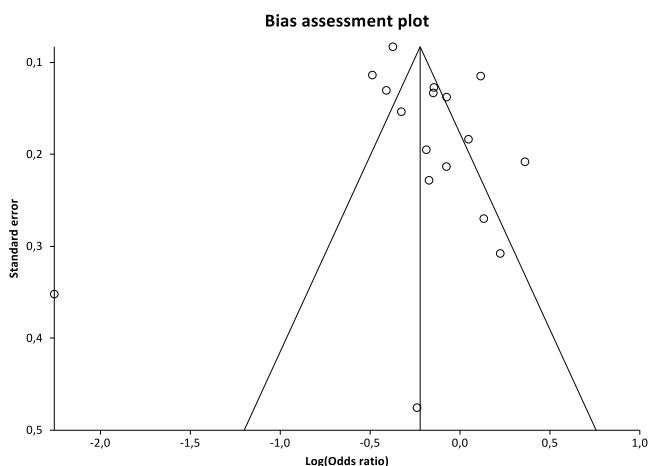


Abbildung 31: Funnel-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG)

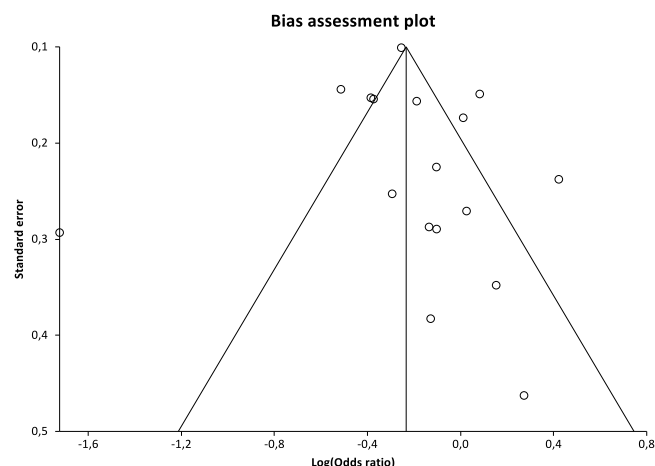


Abbildung 32: Funnel-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG)

Für die Erstellung beider Modelle wurde auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Abbildung 29 zeigt die Ergebnisse des dominanten Modells vom Polymorphismus rs2239633 (AA + GA vs. GG) mit einer OR von 0,82 (95 % CI, 0,69–0,96). Das rezessive Modell (AA vs. GA + GG) auf Abbildung 30 zeigt eine gepoolte OR von 0,81 (95 % CI, 0,68–0,97). Demnach zeigen beide Modelle ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für das dominante und rezessive Modell wurde außerdem jeweils ein Funnel-Plot erstellt, um das mögliche Vorliegen eines Publikationsbias zu beurteilen (Abbildung 31/Abbildung 32). Die Anordnung der Studien in beiden Diagrammen wirkt nicht symmetrisch, da kleine Studien, die keinen statistischen Zusammenhang aufzeigen, nahezu fehlen. Zusätzlich ergab der Egger-Test zwar beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,8534 und beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,6788. Ein Publikationsbias kann jedoch aufgrund der asymmetrischen Funnel-Plots nicht sicher ausgeschlossen werden.

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Papaemmanuil et al. [90]	2009	erfüllt	erfüllt
Prasad et al. [97]	2010	erfüllt	erfüllt
Vijayakrishnan et al. [124]	2010	k. A.	erfüllt
Pastorczyk et al. [91]	2011	k. A.	erfüllt
Lautner-Csorba et al. [64]	2012	erfüllt	erfüllt
Orsi et al. [89]	2012	erfüllt	erfüllt
Ross et al. [102]	2013	erfüllt	erfüllt
Wang et al. [128]	2013	erfüllt	erfüllt
Emerenciano et al. [29]	2014	erfüllt	erfüllt
Kennedy et al. [56]	2015	k. A.	nicht erfüllt
Bekker-Méndez et al. [9]	2016	erfüllt	erfüllt
Bhandari et al. [11]	2016	erfüllt	erfüllt
Kreile et al. [63]	2016	erfüllt	erfüllt
Al-Absi et al. [2]	2017	erfüllt	erfüllt
Carvalho et al. [17]	2020	erfüllt	erfüllt

Tabelle 10: Hardy-Weinberg-Equilibrium für die Studien von CEBPE – rs2239633; k. A. = keine Angabe; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Kennedy et al. 2015 [56] ist die einzige von 15 Studien, die das HWE nicht erfüllt (Tabelle 10). Außerdem zeigt sich im Forest-Plot der ersten Analyse, dass die Ergebnisse der Studie Carvalho et al. 2020 [17] sehr von den Resultaten der anderen Publikationen abweichen. Deshalb wurden in einer anschließenden Sensitivitätsanalyse die beiden Studien nicht berücksichtigt (siehe Anhang Abbildung 92/Abbildung 93). Die OR ergab für das dominante Modell 0,84 (95 % CI, 0,75–0,94) und 0,82 (95 % CI, 0,75–0,90) für das rezessive. Daraus lässt sich ableiten, dass auch eine Metaanalyse mit Studien, die alle das HWE erfüllen, ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt.

In Rahmen der folgenden Berechnungen wurde der Unterschied zwischen der vorherigen Analyse und einer quantitativen Analyse mit zusätzlichen Studien, von denen nur die MAF für Fälle und Kontrollen gegeben ist, untersucht. Mit Ellinghaus et al. 2012 [28] und Urayama et al. 2018 [123] ergab sich unter Verwendung des Random Effects Modell insgesamt eine OR von 0,80 (95 % CI, 0,71–0,92) im dominanten (siehe Anhang Abbildung 96) und 0,80 (95 % CI, 0,69–0,91) im rezessiven Modell (siehe Anhang Abbildung 97). Diese Werte variieren nur unwesentlich von den vorherigen Ergebnissen und sind weiterhin statistisch signifikant. Aufgrund der Asymmetrie der Funnel-Plots besteht auch hier die Möglichkeit eines Publikationsbias (siehe Anhang Abbildung 98 und Abbildung 99).

Studien, die ALL-Fälle im Erwachsenenalter untersuchen, wurden zusätzlich ergänzt um festzustellen, ob die Kombination aller Altersgruppen unterschiedliche Werte liefern. Die Arbeiten von Peyrouze et al. 2012 [95] und Burmeister et al. 2014 [15] verändern die OR in beiden Modellen nur minimal. Im dominanten Modell wurde mit dem Random Effects Modell ein Wert von 0,80 (95 % CI, 0,71–0,91) berechnet (siehe Anhang Abbildung 100). Das rezessive Modell liefert einem Ergebnis von 0,79 (95 % CI, 0,69–0,89) (siehe Anhang Abbildung 101). Beide Modelle bleiben weiter statistisch signifikant und wie auch in den vorherigen Analysen ist ein Publikationsbias möglich (siehe Anhang Abbildung 102 und Abbildung 103)

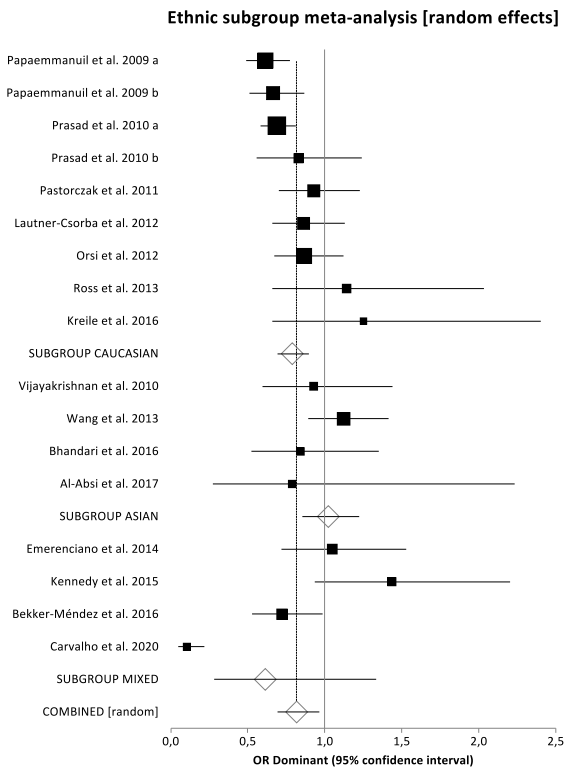


Abbildung 33: Forest-Plot Subgruppenanalyse
CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG)

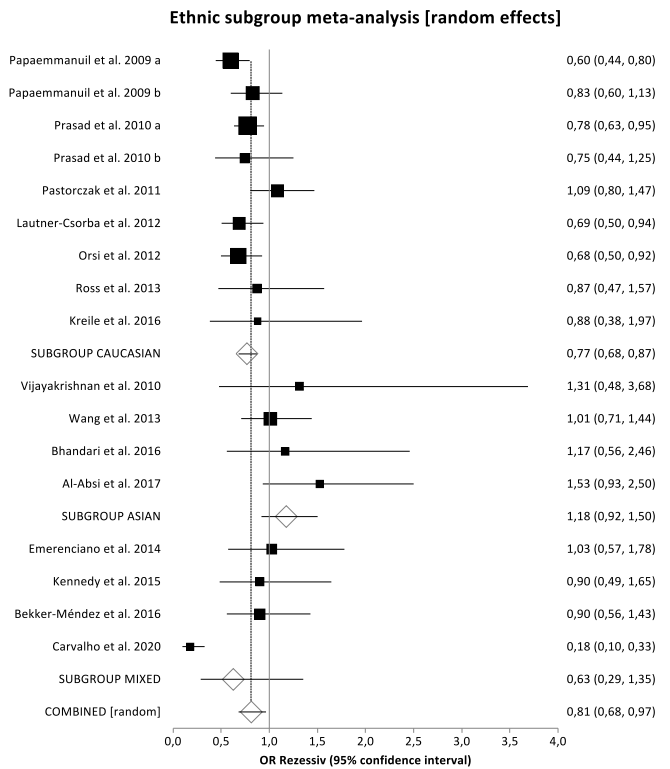


Abbildung 34: Forest-Plot Subgruppenanalyse
CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG)

Die Forest-Plots der Subgruppenanalyse (Abbildung 33 und Abbildung 34) sollen einen Überblick geben, inwiefern eine Aussage über die Rolle des Polymorphismus rs2239633 im Zusammenhang mit der ALL-Entstehung in verschiedenen Ethnien getroffen werden kann. Die Einteilung umfasst Kaukasier, Asiaten und eine gemischte Population. Die OR ergab im dominanten und im rezessiven Modell für die kaukasische Gruppe einen statistisch signifikanten Wert von 0,79 (95 % CI, 0,69–0,90) und 0,77 (95 % CI, 0,68–0,87). Andere Ethnien weisen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang auf.

5.4 MTHFR – rs1801131 (A1298C/Glu429Ala)

Im Rahmen der Metaanalyse wurden 45 Studien näher betrachtet. Die Datenerhebung erfolgte in 24 verschiedenen Ländern und schloss insgesamt 8.027 Kinder und 1.082 erwachsene Patienten mit ALL und 15.044 Kontrollen ein. Das Flussdiagramm in Abbildung 35 veranschaulicht den Ablauf der Literaturrecherche und Tabelle 11 und Tabelle 12 geben einen Überblick über die wichtigsten Angaben zu den einzelnen Studien.

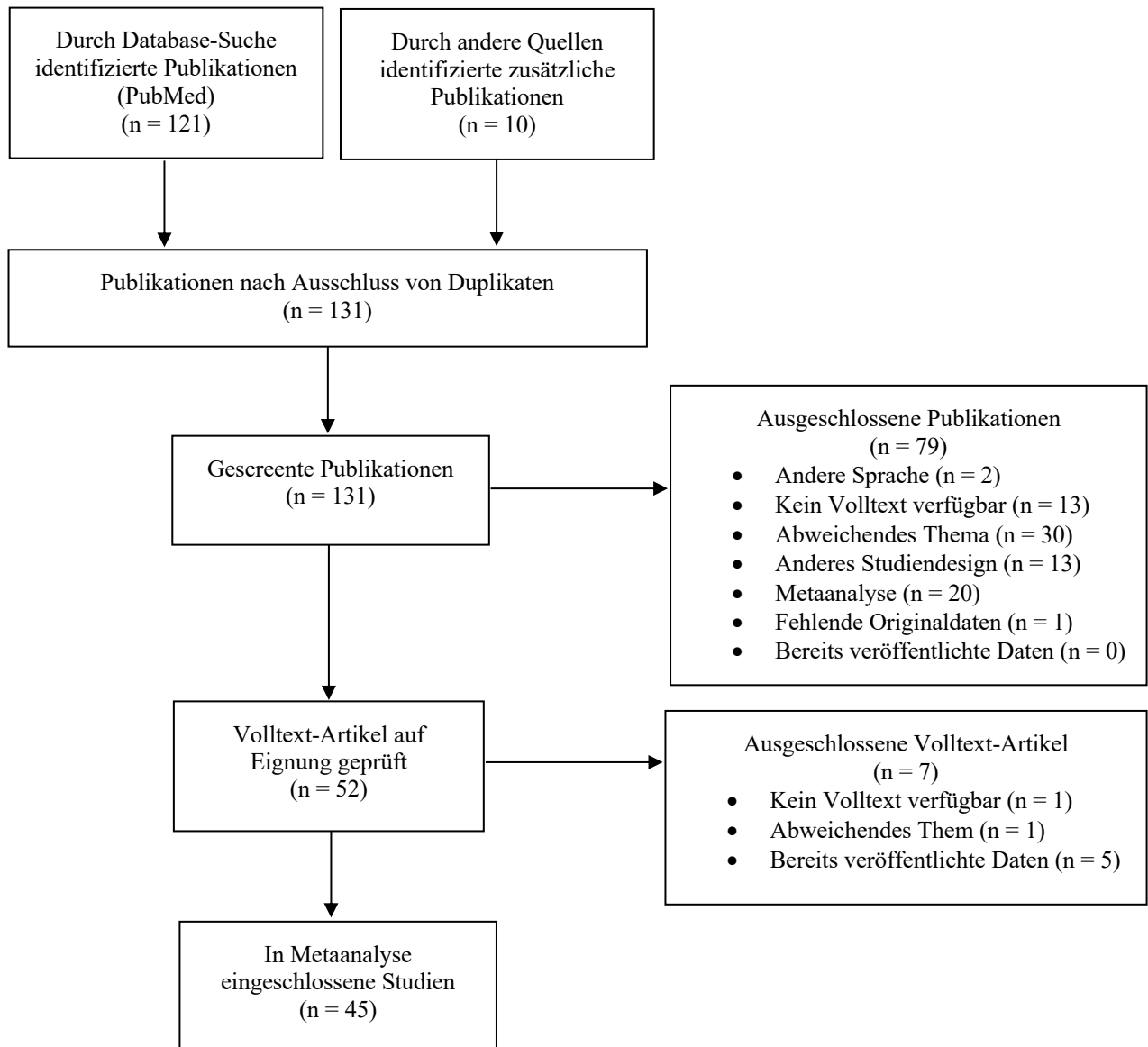


Abbildung 35: Flussdiagramm zur Literatursuche von MTHFR – 1801131

Autor	Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)	
Franco et al. [34]	2001	Brasilien	gemischt	PCR-RFLP	71	71	7,6	7,6	71,8	71,8	
Krajinovic et al. [61]	2004	Kanada	kaukasisch	PCR-RFLP	270	300	4,9	k. A.	41,9	k. A.	
Oliveira et al. [87]	2005	Portugal	kaukasisch	PCR-RFLP	103	111	< 16	25	k. A.	k. A.	
Schnakenberg et al. [109]	2005	Deutschland	kaukasisch	real-time PCR	443	379	1–18	18–68	39,5	k. A.	
Thirumaran et al. [118]	2005	Deutschland	kaukasisch	TaqMan	445	1.453	6,9 ± 4,4	k. A.	k. A.	k. A.	
Kim et al. [58]	2006	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	62	100	9,03	1–15	40,9	k. A.	
Reddy et al. [99]	2006	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	135	142	1–10	4,2	35,6	k. A.	
Zanrosso et al. [139]	2006	Brasilien	gemischt	PCR-RFLP	168	199	6,2	25	47,7	58,3	
Kamel et al. [52]	2007	Ägypten	afrikanisch	PCR-RFLP	88	310	6	18–48	36,4	k. A.	
Petra et al. [94]	2007	Slowenien	kaukasisch	PCR-RFLP	68	258	4,67	24	60,3	43,8	
Alcasabas et al. [3]	2008	Philippinen	asiatisch	TaqMan	188	394	6,9	k. A.	39,8	47,0	
de Jonge et al. [24]	2009	Niederlande	kaukasisch	PCR-RFLP	245	487	< 18	k. A.	40,0	k. A.	
Lightfoot et al. [68]	2010	England	kaukasisch	TaqMan	786	759	0–14	k. A.	k. A.	k. A.	
Sadananda et al. [105]	2010	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	86	99	7,4	8,14	31,4	28,3	
Tong et al. [121]	2010	China	asiatisch	PCR-RFLP	361	508	1–18	k. A.	40,2	37,4	
Yeoh et al. [137]	a	2010	Singapur	asiatisch	PCR-RFLP	318	344	5,8 ± 0,2	k. A.	42,4	54,9
						208	323	5,6 ± 0,3	k. A.	41,4	56,1
Atashrazm et al. [5]	2011	Iran	asiatisch	PCR-RFLP	103	160	5,5	6	38,8	46,25	
Chan et al. [18]	2011	Indonesien	asiatisch	PCR-RFLP	185	177	5,2 ± 3,7	k. A.	42,0	41,0	
Karathanasis et al. [53]	2011	Griechenland	kaukasisch	PCR-RFLP	35	48	6,33	Erwachsene	40,0	k. A.	
Metayer et al. [79]	2011	USA	gemischt	Illumina GoldenGate	375	446	0–15	k. A.	46,9	47,1	
te Winkel et al. [117]	2011	Niederlande	kaukasisch	real-time PCR	82	148	6,4	k. A.	43,4	61,5	
Yang et al. [136]	a	2011	China	asiatisch	k. A.	231	367	7	31	39,4	42,8
Amigou et al. [4]	2012	Frankreich	kaukasisch	Illumina 370 K Quad platform/Illumina Infinium	406	441	5,2 ± 3,7	5,5 ± 4,3	46,3	44,6	
Nikbakht et al. [85]	2012	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	125	100	6,46 ± 3,34	6,55 ± 3,37	22,4	23,0	
Lautner-Csorba et al. [65]	2013	Ungarn	kaukasisch	iPLEX Gold MassARRAY	543	529	6,4 ± 4,2	16,1 ± 12,4	43,3	42,3	
Silva et al. [114]	2013	Brasilien	gemischt	PCR-RFLP	136	248	< 19	k. A.	k. A.	k. A.	
Kreile et al. [62]	2014	Lettland	kaukasisch	PCR-RFLP	68	102	1–18	k. A.	48,5	k. A.	

Moulik et al. [82]		2014	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	150	300	7,5 ± 3,2	18–40	12,0	k. A.
Sazawal et al. [106]	a	2014	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	151	97	6,9	k. A.	27,0	k. A.
Bellampalli et al. [10]	a	2015	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	129	191	6,66	19,15	32,6	47,6
Milne et al. [80]		2015	Australien	kaukasisch	TaqMan	391	508	k. A.	k. A.	55,1	52,9
Mosaad et al. [81]		2015	Ägypten	afrikanisch	PCR-RFLP	100	100	7,79 ± 5,085	7,53 ± 4,63	39,0	41,0
Pei et al. [93]		2015	Taiwan	asiatisch	PCR-RFLP	266	266	7 ± 4,4	8,3 ± 4,8	44,4	44,4
Bahari et al. [7]		2016	Iran	asiatisch	PCR-RFLP	100	120	6,2 ± 3,8	5,8 ± 2,2	42,0	53,3
Kaluźna et al. [51]		2017	Polen	kaukasisch	TaqMan	117	404	7,4±5,2	37,7±11,3	41,0	51,5
Xia et al. [131]		2017	China	asiatisch	PCR-RFLP	210	423	8,4 ± 5,9	8,1 ± 5,2	56,2	53,2
Zou et al. [144]		2017	China	asiatisch	PCR	79	102	0,83–15	0,167–13,5	54,4	38,2
Gesamt						8.027	11.514				

Tabelle 11: Charakteristika der Studien mit Kindern zu MTHFR rs1801131; k. A. = keine Angabe; (F) = Fallgruppe; (K) = Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung

Autor		Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)
Skibola et al. [115]		1999	England	kaukasisch	PCR-RFLP	69	114	16–70	k. A.	k. A.	k. A.
Chiusolo et al. [20]		2004	Italien	kaukasisch	PCR-RFLP	174	110	32	37	44,9	32,0
Gemmati et al. [36]		2004	Italien	kaukasisch	PCR	114	257	48,5 ± 15,64	51,5 ± 16,26	42,5	k. A.
Hur et al. [47]		2006	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	89	200	9 (1–72)	34	31,5	36,0
Oh et al. [86]		2007	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	107	427	37,93 ± 17,33	48,4 ± 17,33	46,6	k. A.
Kim et al. [57]		2009	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	106	1.700	40,9 ± 18,2	52,2 ± 14,3	43,5	51,7
Lv et al. [74]		2010	China	asiatisch	PCR	127	182	50,0 ± 17,4	47,3 ± 16,8	53,5	53,3
Yang et al. [136]	b	2011	China	asiatisch	k. A.	130	367	29	31	40,0	42,8
Sazawal et al. [106]	b	2014	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	33	58	29,4	k. A.	33,0	k. A.
Bellampalli et al. [10]	b	2015	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	74	55	40,58	47,78	31,1	65,5
Liu et al. [71]		2016	China	asiatisch	PCR-RFLP	59	60	37,7 ± 13,8	38,3 ± 13,7	43,5	43,5
Gesamt						1.082	3.530				

Tabelle 12: Charakteristika der Studien mit Erwachsenen zu MTHFR rs1801131; k. A. = keine Angabe; (F) = Fallgruppe; (K) = Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung

Die verschiedenen Studien weisen alle ein Fall-Kontroll-Design auf. Dabei stammen 15 der 45 Studien aus Europa, 22 aus Asien, zwei aus Afrika, eine aus Australien und fünf aus Amerika.

Bei den verfügbaren Arbeiten über ALL im Kindesalter werden zwischen 83 und 1.898 Personen untersucht. Das Alter der Studienteilnehmer liegt zwischen 0 und 18 Jahren und im Durchschnitt zwischen 4,67 und 9,03 Jahren. Der Anteil der weiblichen Probanden in der Fallgruppe beträgt zwischen 12,0 % und 71,8 %, wobei in vier Arbeiten keine Angaben zum Verhältnis der Geschlechter gemacht worden sind. In den Kontrollgruppen untersuchte man Personen mit einem mittleren Alter zwischen 4,2 und 37,7 Jahren. Der Frauenanteil dieser Gruppen liegt zwischen 23,0 % und 71,8 %. Häufig konnten bei diesen Kontrollen auch keine Angaben zum Durchschnittsalter (n = 15) und zum Anteil der weiblichen Studienteilnehmer (n = 14) extrahiert werden.

Bei den Erwachsenen werden Fälle im durchschnittlichen Alter von 29 bis 50 Jahren untersucht. In der Studie Hur et al. 2006 [47] werden ALL-Patienten im Alter von 1 bis 72 Jahren untersucht und weisen deshalb ein Durchschnittsalter von 9 Jahren auf. Aufgrund der großen Altersspanne wurde diese Publikation trotzdem zu den Arbeiten im Erwachsenenalter gezählt. Es ist auffällig, dass acht der elf verfügbaren Populationen aus asiatischen Ländern stammen. Der Studienumfang schließt zwischen 91 und 1.806 Probanden ein. Der Anteil der Frauen beträgt in der Fallgruppe zwischen 31,1 % und 53,5 % und in der Kontrollgruppe zwischen 32,0 % und 65,5 %.

Yeoh et al. 2010 [137] berichten über zwei Populationen, deren Teilnehmer gemäß ihrem Ursprung aus Malaysia (b) und China (a) unterteilt wurden. Diese Gruppen werden in der Analyse als eigenständige Studien gewertet. Weiterhin werden in den Publikationen von Yang et al. [136], Sazawal et al. [106] und Bellampalli et al. [10] zwei Gruppen unterschieden, die einerseits Kinder (a) und andererseits erwachsene (b) Probanden umfassen. Aus diesem Grund werden diese Studienteilnehmer auch hier separat betrachtet.

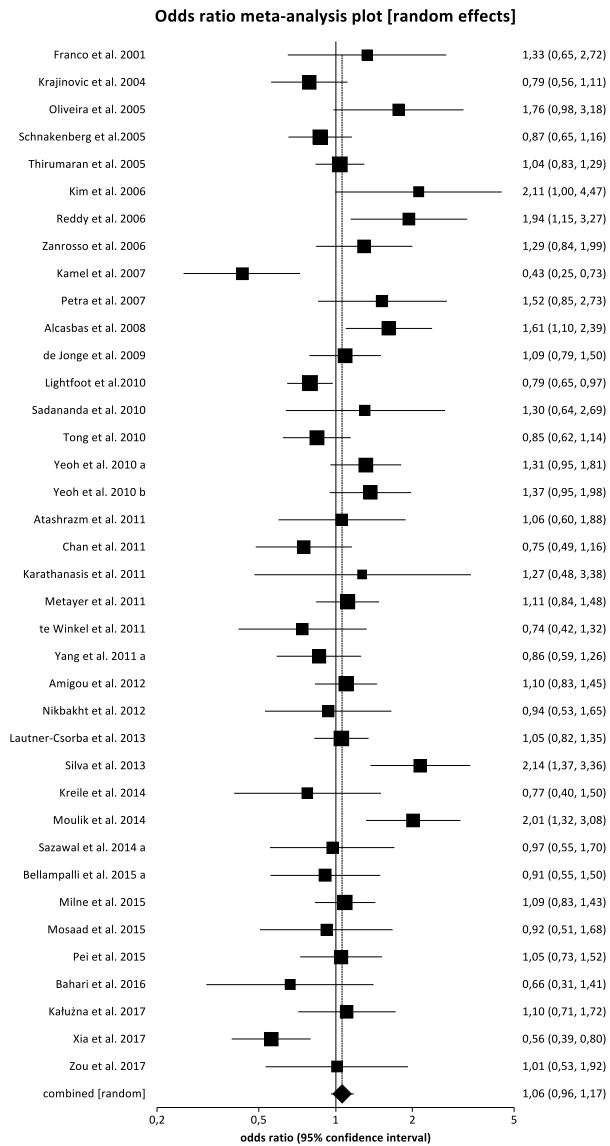


Abbildung 36: Forest-Plot
MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) – Kinder

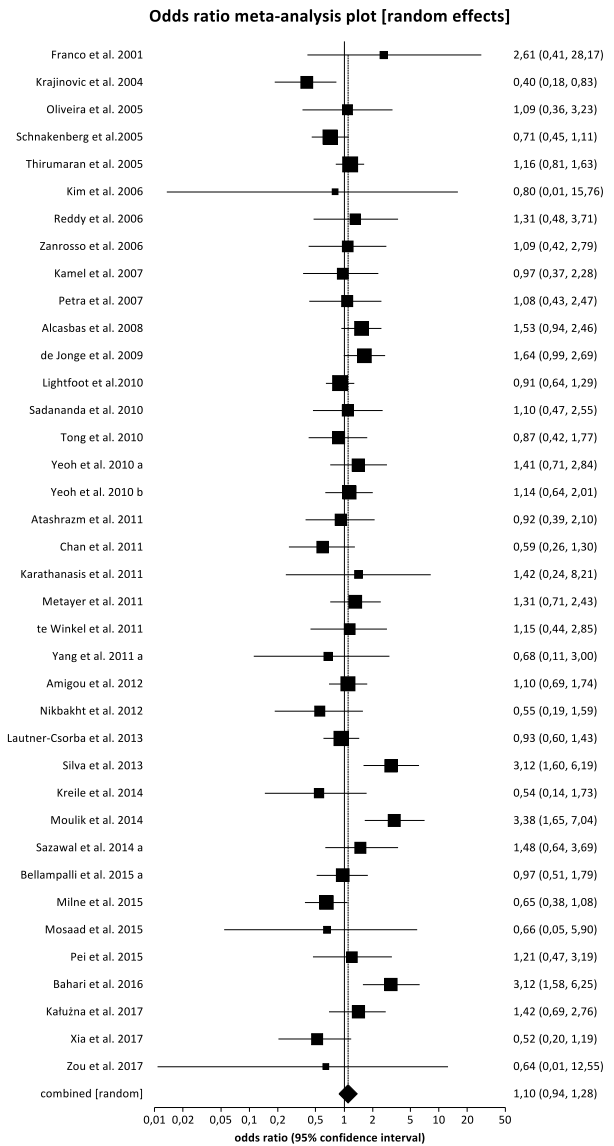


Abbildung 37: Forest-Plot
MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA) – Kinder

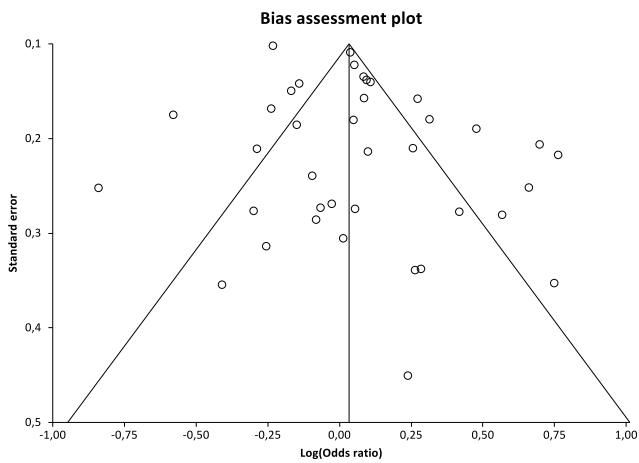


Abbildung 38: Funnel-Plot
MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) – Kinder

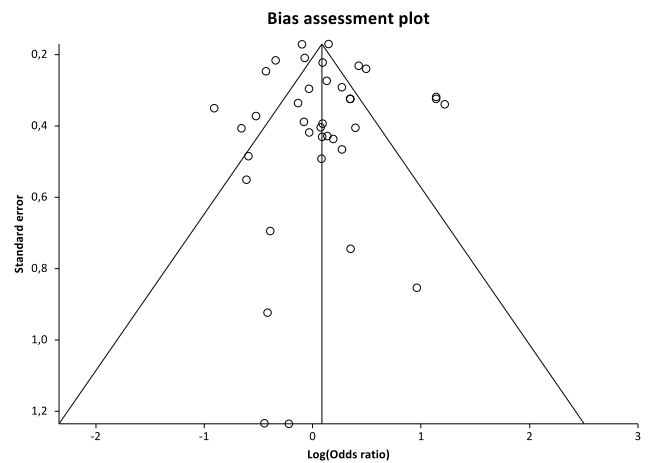


Abbildung 39: Funnel-Plot
MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA) – Kinder

Beide Modelle der Metaanalyse wurden mithilfe des Random Effects Modell erstellt. Die Berechnung des dominanten Modells vom Polymorphismus rs1801131 (CC + AC vs. AA) in Abbildung 36 zeigt insgesamt eine OR von 1,06 (95 % CI, 0,96–1,17). Beim rezessiven Modell (CC vs. AC + AA) in Abbildung 37 ergab sich eine OR von 1,10 (95 % CI, 0,94–1,28). Folglich konnte für keines der beiden Modelle ein statistisch signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Im nächsten Schritt wurden Funnel-Plots zu beiden Modellen erstellt, um einen möglichen Publikationsbias auszuschließen (Abbildung 38/Abbildung 39). Man erkennt eine symmetrische und gleichmäßige Verteilung der Studien. Außerdem ergab der Egger-Test beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,2459 und beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,9116. Ein Publikationsbias ist also nicht anzunehmen.

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Franco et al. [34]	2001	k. A.	erfüllt
Krajinovic et al. [61]	2004	k. A.	erfüllt
Oliveira et al. [87]	2005	erfüllt	erfüllt
Schnakenberg et al. [109]	2005	erfüllt	erfüllt
Thirumaran et al. [118]	2005	erfüllt	erfüllt
Kim et al. [58]	2006	erfüllt	erfüllt
Reddy et al. [99]	2006	k. A.	erfüllt
Zanrosso et al. [139]	2006	erfüllt	erfüllt
Kamel et al. [52]	2007	k. A.	erfüllt
Petra et al. [94]	2007	erfüllt	nicht erfüllt
Alcasabas et al. [3]	2008	erfüllt	erfüllt
de Jonge et al. [24]	2009	erfüllt	erfüllt
Lightfoot et al. [68]	2010	erfüllt	erfüllt
Sadananda et al. [105]	2010	erfüllt	erfüllt
Tong et al. [121]	2010	erfüllt	erfüllt
Yeoh et al. [137]	2010	a	erfüllt
		b	erfüllt
Atashrazm et al. [5]	2011	k. A.	nicht erfüllt
Chan et al. [18]	2011	erfüllt	erfüllt
Karathanasis et al. [53]	2011	erfüllt	erfüllt
Metayer et al. [79]	2011	erfüllt	erfüllt
te Winkel et al. [117]	2011	erfüllt	erfüllt
Yang et al. [136]	2011	k. A.	erfüllt
Amigou et al. [4]	2012	erfüllt	erfüllt
Nikbakht et al. [85]	2012	erfüllt	erfüllt
Lautner-Csorba et al. [65]	2013	erfüllt	erfüllt
Silva et al. [114]	2013	erfüllt	erfüllt
Kreile et al. [62]	2014	erfüllt	erfüllt
Moulik et al. [82]	2014	erfüllt	erfüllt
Sazawal et al. [106]	2014	erfüllt	erfüllt
Bellampalli et al. [10]	2015	erfüllt	erfüllt
Milne et al. [80]	2015	erfüllt	erfüllt
Mosaad et al. [81]	2015	erfüllt	erfüllt
Pei et al. [93]	2015	erfüllt	erfüllt
Bahari et al. [7]	2016	k. A.	nicht erfüllt
Kalužna et al. [51]	2017	erfüllt	erfüllt
Xia et al. [131]	2017	erfüllt	erfüllt
Zou et al. [144]	2017	erfüllt	erfüllt

Tabelle 13: Hardy-Weinberg-Equilibrium für die Studien mit Kindern von MTHFR – rs1801131; k. A. = keine Angabe; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Das HWE wurde bei drei der 38 Untersuchungsgruppen mit ALL-Patienten im Kindesalter nicht erfüllt (Tabelle 13). Eine Sensitivitätsanalyse, welche die Studien Petra et al. 2007 [94], Atashrazm et al. 2011 [5] und Bahari et al. 2016 [7] nicht umfasst, sollte Aufschluss darüber geben, inwiefern sich das Ergebnis mit ausschließlich HWE-konformen Studien verändert (siehe Anhang Abbildung 104 und Abbildung 105). Die Diskrepanz zwischen den Angaben der Publikation zum HWE und den aktuellen Berechnungen ($p = 0,046$) begründet sich wahrscheinlich auf einem unterschiedlichen Signifikanzniveau. Für das dominante Modell ergab sich eine gepoolte OR von 1,06 (95 % CI, 0,95–1,18) und für das rezessive Modell 1,07 (95 % CI, 0,92–1,25). Dies zeigt, dass auch eine quantitative Analyse ausschließlich mit Arbeiten, die alle das HWE erfüllen, keine statistische Signifikanz aufweist.

Einige Publikationen erfassen Probanden im Erwachsenenalter und es soll festgestellt werden, in welchem Maße sich das Ergebnis ändert, wenn alle Altersgruppen kombiniert werden. Sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell zeigt sich kein großer Unterschied mit ORs von 1,00 (95 % CI, 0,91–1,11) (siehe Anhang Abbildung 108). und 1,112 (95 % CI, 0,966–1,281) (siehe Anhang Abbildung 109). Weiterhin konnte für beide Modelle keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Der Egger-Test ergab für das dominante Modell einen p-Wert von 0,5906 und 0,7953 für das rezessive Modell. Bei der Betrachtung der Funnel-Plots (siehe Anhang Abbildung 110 und Abbildung 111) fällt keine Unregelmäßigkeit auf, weshalb ein Publikationsbias als unwahrscheinlich einzustufen ist.

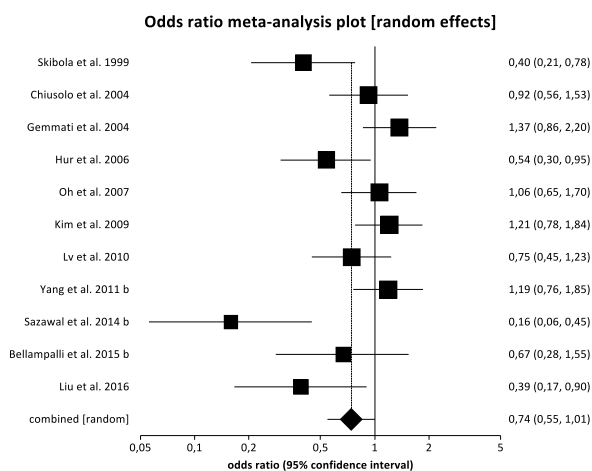


Abbildung 40: Forest-Plot

MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) – Erwachsene

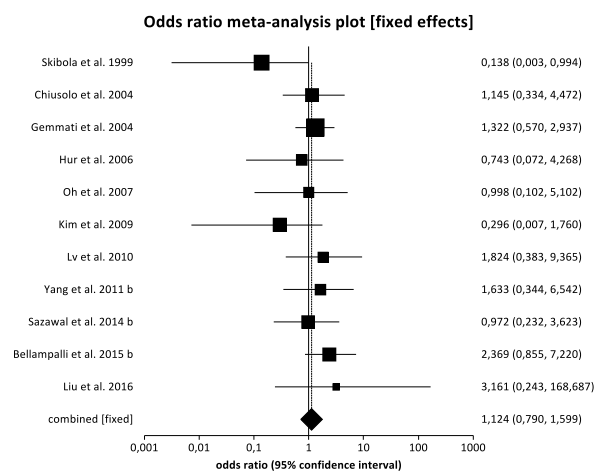


Abbildung 41: Forest-Plot

MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA) – Erwachsene

Die Studien mit erwachsenen ALL-Fällen wurden im nächsten Schritt separat untersucht. Die Berechnung der OR des dominanten Modells erfolgt im Random Effects Modell und ergab einen Wert von 0,74 (95 % CI, 0,55–1,01) (Abbildung 40). Das rezessive Fixed Effects Modell zeigt eine OR von 1,124 (95 % CI, 0,790–1,599) (Abbildung 41). Daraus folgt, dass auch in dieser Gruppe kein statistischer Zusammenhang zwischen dem ALL-Erkrankungsrisiko und dem Polymorphismus rs1801131 besteht.

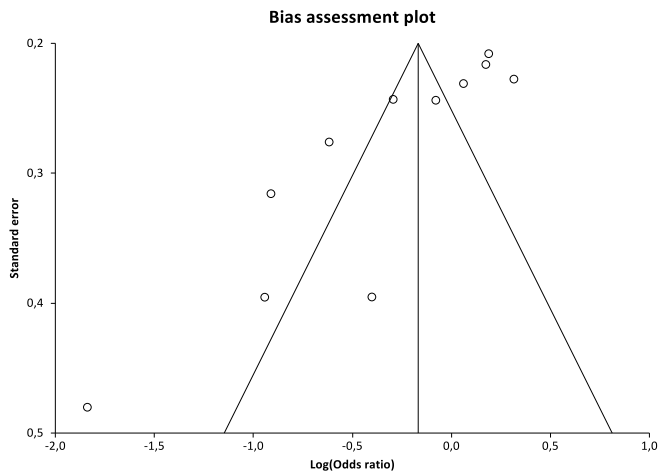


Abbildung 42: Funnel-Plot

MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) – Erwachsene

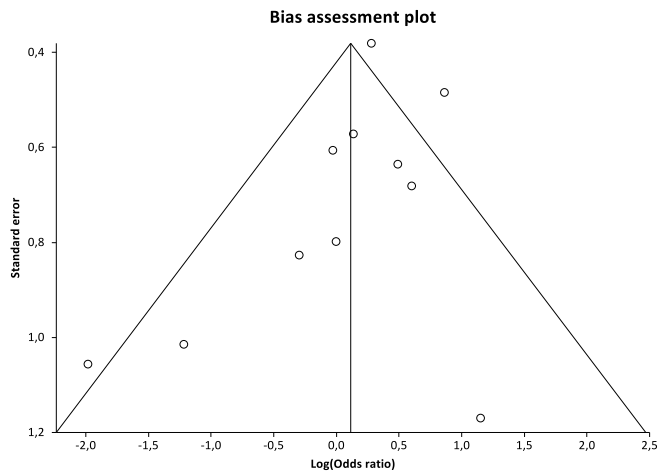


Abbildung 43: Funnel-Plot

MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA) – Erwachsene

Die Betrachtung der symmetrisch angeordneten Funnel-Plots (Abbildung 42/Abbildung 43) und der Egger-Tests ($p = 0,0004/p = 0,1259$) liefert keinen Beweis für das Vorliegen eines Publikationsbias. Jedoch ist die Aussagekraft dieser Untersuchungsmethoden bei der geringen Anzahl an Studien ($n = 11$) eingeschränkt.

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE	
Skibola et al. [115]	1999	erfüllt	erfüllt	
Chiusolo et al. [20]	2004	erfüllt	erfüllt	
Gemmati et al. [36]	2004	erfüllt	erfüllt	
Hur et al. [47]	2006	k. A.	erfüllt	
Oh et al. [86]	2007	erfüllt	erfüllt	
Kim et al. [57]	2009	erfüllt	erfüllt	
Lv et al. [74]	2010	erfüllt	erfüllt	
Yang et al. [136]	b	2011	k. A.	erfüllt
Sazawal et al. [106]	b	2014	erfüllt	erfüllt
Bellampalli et al. [10]	b	2015	erfüllt	erfüllt
Liu et al. [71]	2016	k. A.	erfüllt	

Tabelle 14: Hardy-Weinberg-Equilibrium für die Studien mit Erwachsenen von MTHFR – rs1801131; k. A. = keine Angabe; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Das HWE war in allen Kontrollgruppen erfüllt (Tabelle 14) und somit wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse vorgenommen.

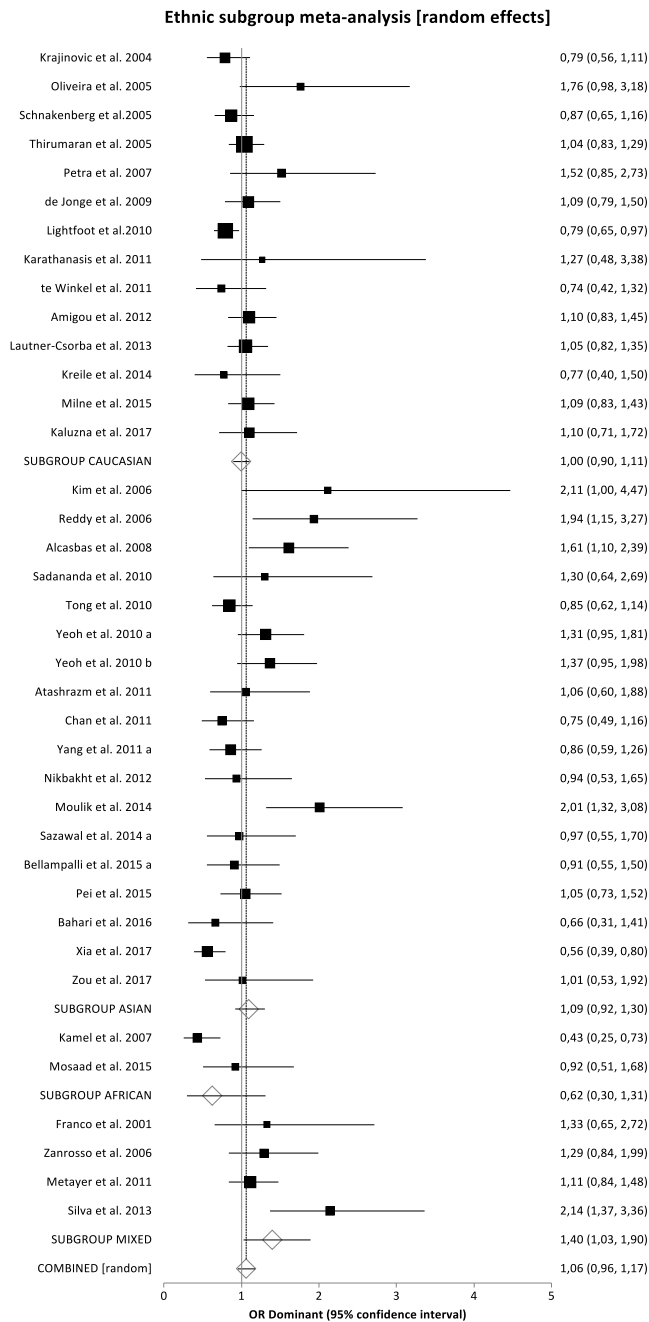


Abbildung 44: Forest-Plot Subgruppenanalyse MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) – Kinder

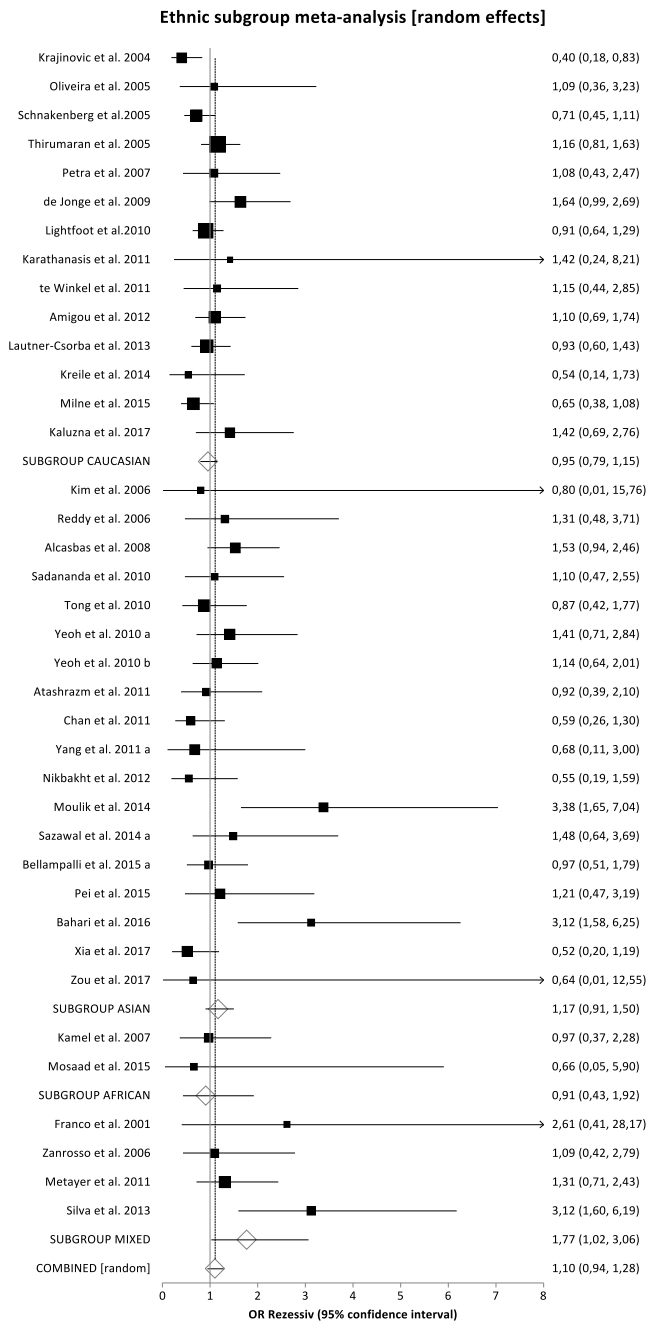


Abbildung 45: Forest-Plot Subgruppenanalyse MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA) – Kinder

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Ethnien und dem ALL-Risiko besteht (Abbildung 44 und Abbildung 45). Es wurde eine Gruppierung in Kaukasier, Asiaten, Afrikaner und eine gemischte Population vorgenommen. Das dominante und das rezessive Modell zeigen nur in der gemischten Gruppe einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer OR von 1,40 (95 % CI, 1,03–1,90) und 1,77 (95 % CI, 1,02–3,06). Die anderen Ethnien weisen in keinem der beiden Modelle statistische Signifikanz auf.

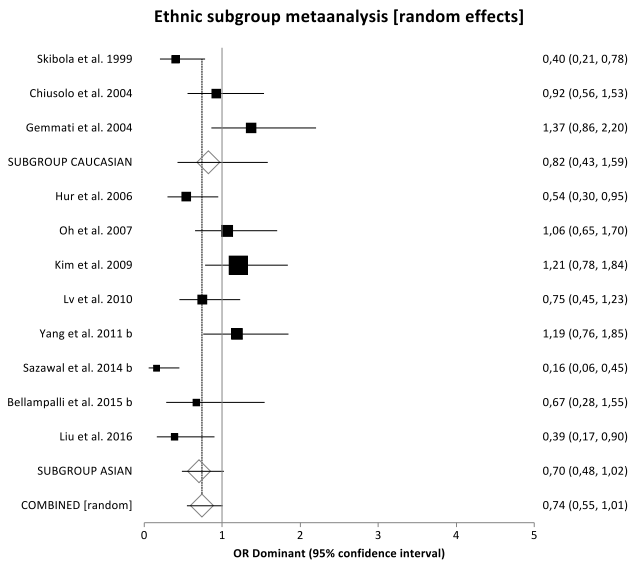


Abbildung 46: Forest-Plot Subgruppenanalyse
MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) – Erwachsene

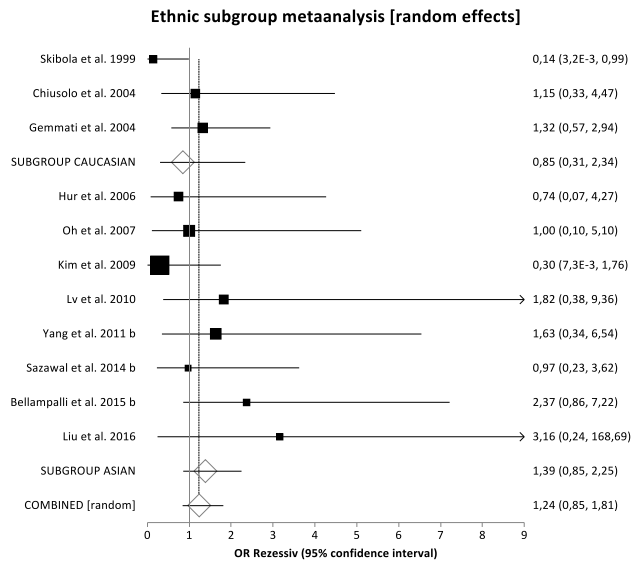


Abbildung 47: Forest-Plot Subgruppenanalyse
MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) – Erwachsene

Abbildung 46 und Abbildung 47 zeigen die Forest-Plots des dominanten und rezessiven Modells der Subgruppenanalyse der Studien, welche die ALL im Erwachsenenalter untersuchen. Hierbei wurden Kaukasier und Asiaten getrennt betrachtet. Weder das dominante noch das rezessive Modell ergeben in einer der beiden Gruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis.

5.5 MTHFR – rs1801133 (C677T/Ala222Val)

Es wurden 56 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte in 28 Ländern und insgesamt wurden 8.739 Kinder und 1.632 erwachsene Patienten mit ALL sowie 17.671 Kontrollen untersucht. Das Vorgehen bei der Literaturrecherche wird im Flussdiagramm in Abbildung 48 dargestellt und in Tabelle 15 und Tabelle 16 werden die wichtigsten Informationen zu den verschiedenen Studien zusammengefasst.

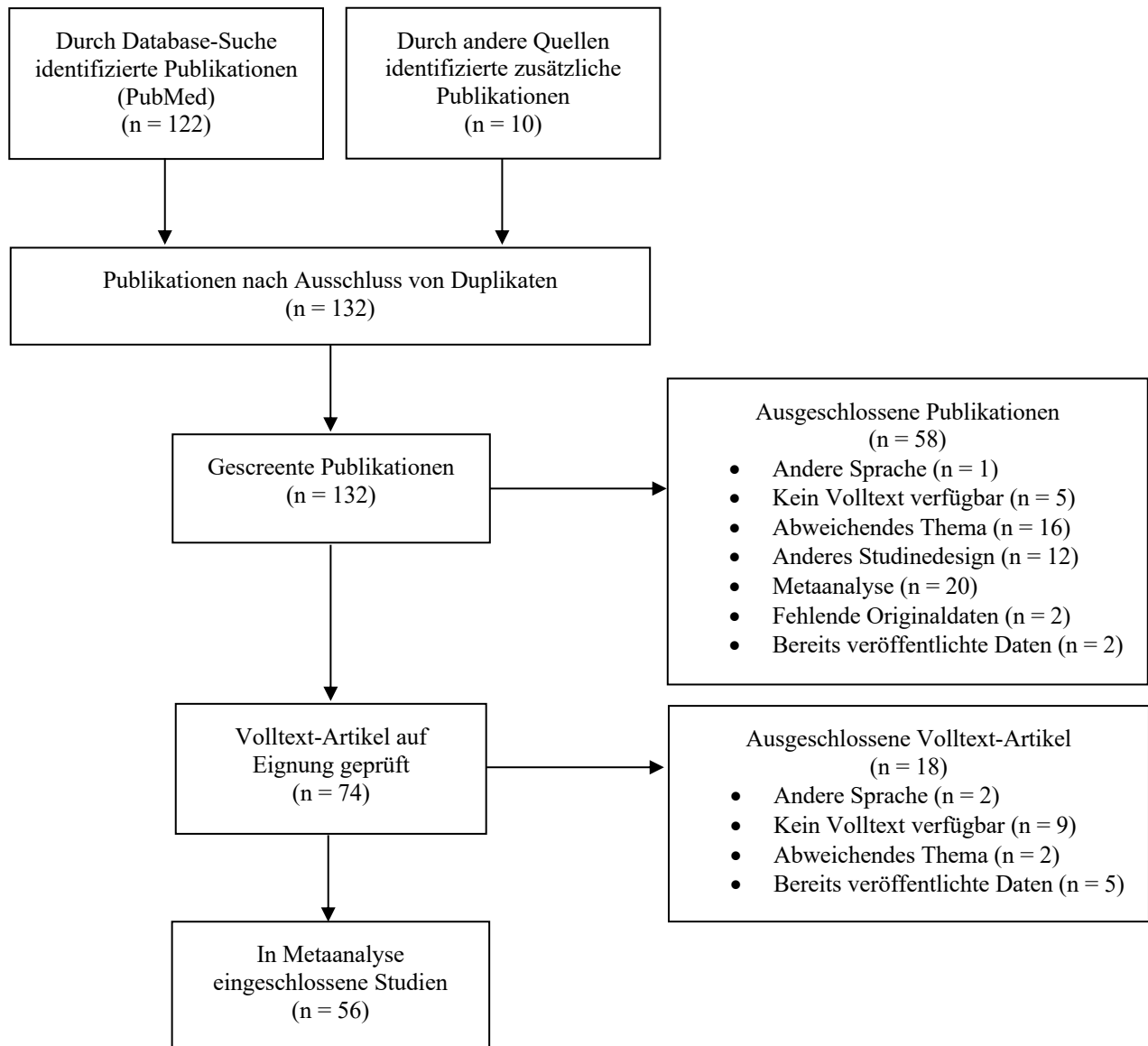


Abbildung 48: Flussdiagramm zur Literaturrecherche von MTHFR – 1801133

Autor	Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)
Franco et al. [34]	2001	Brasilien	gemischt	PCR-RFLP	70	71	7,6	7,6	71,8	71,8
Balta et al. [8]	2003	Türkei	kaukasisch	PCR-RFLP	142	185	6,8 ± 4,1	7,4 ± 4,4	33,8	35,1
Krajinovic et al. [61]	2004	Kanada	kaukasisch	PCR-RFLP	270	300	4,9	k. A.	41,9	k. A.
Oliveira et al. [87]	2005	Portugal	kaukasisch	PCR-RFLP	103	111	< 16	25	k. A.	k. A.
Schnakenberg et al. [109]	2005	Deutschland	kaukasisch	real-time PCR	443	379	1–18	18–68	39,5	k. A.
Thirumaran et al. [118]	2005	Deutschland	kaukasisch	TaqMan	453	1.448	6,9 ± 4,4	k. A.	k. A.	k. A.
Chatzidakis et al. [19]	2006	Griechenland	kaukasisch	PCR-RFLP	52	88	5,3	19–77	44,2	40,9
Kim et al. [58]	2006	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	66	100	9,03	1–15	40,9	k. A.
Reddy et al. [99]	2006	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	135	142	1–10	k. A.	k. A.	k. A.
Zanrosso et al. [139]	2006	Brasilien	gemischt	PCR-RFLP	165	198	6,2	25	47,7	58,3
Kamel et al. [52]	2007	Ägypten	afrikanisch	PCR-RFLP	88	311	6	18–48	36,4	k. A.
Petra et al. [94]	2007	Slowenien	kaukasisch	PCR-RFLP	68	258	4,67	24	60,3	43,8
Alcasabas et al. [3]	2008	Philippinen	asiatisch	TaqMan	189	394	6,9	k. A.	39,8	47,0
de Jonge et al. [24]	2009	Niederlande	kaukasisch	PCR-RFLP	245	496	< 18	k. A.	40,0	k. A.
Pietrzyk et al. [96]	2009	Polen	kaukasisch	PCR-RFLP	403	1.000	1–18	Neugeborene	40,7	k. A.
Damnjanovic et al. [22]	2010	Serbien	kaukasisch	PCR-RFLP	78	412	1–14	k. A.	k. A.	k. A.
Lightfoot et al. [68]	2010	England	kaukasisch	TaqMan	805	760	< 14	k. A.	k. A.	k. A.
Sadananda et al. [105]	2010	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	86	99	7,4	8,14	31,4	28,3
Tong et al. [121]	2010	China	asiatisch	PCR-RFLP	361	508	1–18	k. A.	40,2	37,4
Yeoh et al. [137]	2010	Singapur	asiatisch	PCR-RFLP	318	345	5,8 ± 0,2	k. A.	42,4	54,9
Atashrazm et al. [5]	2011	Iran	asiatisch	PCR-RFLP	103	160	5,5	6	38,8	46,25
Chan et al. [18]	2011	Indonesien	asiatisch	PCR-RFLP	185	177	5,2 ± 3,7	k. A.	42,0	41,0

Karathanasis et al. [53]		2011	Griechenland	kaukasisch	PCR-RFLP	35	48	6,33	Erwachsene	40,0	k. A.
Metayer et al. [79]		2011	USA	gemischt	Illumina GoldenGate	375	446	< 15	k. A.	46,9	47,1
te Winkel et al. [117]		2011	Niederlande	kaukasisch	real-time PCR	83	147	6,4	k. A.	43,4	61,5
Yang et al. [136]	a	2011	China	asiatisch	k. A.	231	367	7	31	39,4	42,8
Amigou et al. [4]		2012	Frankreich	kaukasisch	Illumina 370 K Quad platform/Illumina Infinium	434	427	5,2 ± 3,7	5,5 ± 4,3	46,3	44,6
Nikbakht et al. [85]		2012	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	125	100	6,46 ± 3,34	6,55 ± 3,37	22,4	23,0
Lautner-Csorba et al. [65]		2013	Ungarn	kaukasisch	iPLEX Gold MassARRAY	543	529	6,4 ± 4,2	16,1 ± 12,4	43,3	42,3
Silva et al. [114]		2013	Brasilien	gemischt	PCR-RFLP	144	224	< 19	k. A.	k. A.	k. A.
Kreile et al. [62]		2014	Lettland	kaukasisch	PCR-RFLP	68	102	1–18	k. A.	48,5	k. A.
Moulik et al. [82]		2014	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	150	300	7,5 ± 3,2	18–40	12,0	k. A.
Sazawal et al. [106]	a	2014	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	151	97	6,9	k. A.	27,0	k. A.
Bellampalli et al. [10]	a	2015	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	129	191	6,66	19,15	32,6	47,6
Milne et al. [80]		2015	Australien	kaukasisch	TaqMan	390	525	< 18	k. A.	55,1	52,9
Mosaad et al. [81]		2015	Ägypten	afrikanisch	PCR-RFLP	100	100	7,79 ± 5,085	7,53 ± 4,63	39,0	41,0
Pei et al. [93]		2015	Taiwan	asiatisch	PCR-RFLP	266	266	7 ± 4,4	8,3 ± 4,8	44,4	44,4
Bahari et al. [7]		2016	Iran	asiatisch	PCR-RFLP	100	120	6,2 ± 3,8	5,8 ± 2,2	42,0	53,3
Kaluźna et al. [51]		2017	Polen	kaukasisch	TaqMan	117	404	7,4 ± 5,2	37,7 ± 11,3	41,0	51,5
Xia et al. [131]		2017	China	asiatisch	PCR-RFLP	210	423	8,4 ± 5,9	8,1 ± 5,2	56,2	53,2
Zou et al. [144]		2017	China	asiatisch	PCR	79	102	0,83–15	0,167–13,5	54,4	38,2
Gómez-Gómez et al. [39]		2019	Mexiko	gemischt	PCR-RFLP	60	60	5,9 ± 3,8	9,9 ± 5,0	45,0	56,7
Carvalho et al. [17].		2020	Brasilien	gemischt	TaqMan	121	151	5,29 ± 3,32	23,77 ± 5,48	40,5	60,6
Gesamt						8.739	13.071				

Tabelle 15: Charakteristika der Studien mit Kindern zu MTHFR – 1801133; k. A. = keine Angabe; (F) = Fallgruppe; (K) = Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung

Autor	Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)	
Skibola et al. [115]	1999	England	kaukasisch	PCR-RFLP	69	114	16–70	k. A.	k. A.	k. A.	
Deligezer et al. [26]	2003	Türkei	kaukasisch	PCR-RFLP	62	161	27,4 ± 11,7	39 ± 11,4	29,0	70,0	
Chiusolo et al. [20]	2004	Italien	kaukasisch	PCR-RFLP	174	110	32	37	44,9	32,0	
Gemmati et al. [36]	2004	Italien	kaukasisch	PCR	114	257	48,5 ± 15,64	51,5 ± 16,26	42,5	42,0	
Hur et al. [47]	2006	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	89	200	9 (1–72)	34	31,5	36,0	
Timuragaoglu et al. [120]	2006	Türkei	kaukasisch	PCR in Light Cycler	33	82	47	52	39,1	k. A.	
Bolufer et al. [12]	2007	Spanien	kaukasisch	PCR in Light Cycler	117	331	0–60	k. A.	38,2	50,8	
Oh et al. [86]	2007	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	118	427	37,93 ± 17,33	48,4 ± 17,33	46,6	k. A.	
Gemmati et al. [37]	2009	Italien	kaukasisch	PCR	245	245	45,5 ± 18,5	45,5 ± 18,5	44,0	44,0	
Kim et al. [57]	2009	Korea	asiatisch	PCR-RFLP	107	1.700	40,9 ± 18,2	52,2 ± 14,3	43,5	51,7	
Lv et al. [74]	2010	China	asiatisch	PCR	127	182	50,0 ± 17,4	47,3 ± 16,8	53,5	53,3	
Yang et al. [136]	b	2011	China	asiatisch	k. A.	130	367	29	31	40,0	42,8
Hussain et al. [48]		2012	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	81	251	39,46 ± 19,47	k. A.	48,4	k. A.
Sazawal et al. [106]	b	2014	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	33	58	29,4	k. A.	33,0	k. A.
Bellampalli et al. [10]	b	2015	Indien	asiatisch	PCR-RFLP	74	55	40,58	47,78	31,1	65,5
Liu et al. [71]		2016	China	asiatisch	PCR-RFLP	59	60	37,7 ± 13,8	38,3 ± 13,7	43,5	43,5
Gesamt					1.632	4.600					

Tabelle 16: Charakteristika der Studien mit Erwachsenen zu MTHFR rs1801133; k. A. = keine Angabe; (F) = Fallgruppe; (K) = Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung

23 der 56 Fall-Kontroll-Studien wurden in Europa, 23 in Asien, zwei in Afrika, eine in Australien und sieben in Amerika durchgeführt.

Die Arbeiten über ALL im Kindesalter umfassen zwischen 83 und 1901 Studienteilnehmer. Das Alter der Probanden liegt zwischen 0 und 18 Jahren und im Durchschnitt zwischen 4,67 und 9,03 Jahren. Der Frauenanteil der Fallgruppe beträgt zwischen 12,0 % und 71,8 % und für sieben Arbeiten wurden keine Angaben zur Geschlechterverteilung publiziert. Die Kontrollgruppen berichten über Personen mit einem mittleren Alter zwischen 5,5 und 37,7 Jahren. Der Anteil der weiblichen Personen liegt zwischen 23,0 % und 71,8 %. Genaue Angaben zum Durchschnittsalter ($n = 16$) und zur Geschlechterverteilung ($n = 16$) waren in der Gruppe der Kontrollpersonen oft nicht vorhanden.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer im Erwachsenenalter beträgt zwischen 27,4 und 50 Jahre. Die Publikationen Hur et al. 2006 [47] und Bolufer et al. 2007 [12] untersuchen jedoch ALL-Patienten im Alter von 1 bis 72 bzw. 0 bis 60 Jahren. Aufgrund der großen Altersspanne wurde diese Publikation trotzdem zu den Arbeiten über ALL bei Erwachsenen gezählt. Es fällt auf, dass die neueren Studien vorwiegend aus asiatischen Ländern stammen. Der Studienumfang schließt in der kleinsten Studie 91 und in der größten 1.807 Probanden ein. Der Anteil der Frauen beträgt in der Fallgruppe zwischen 29,0 % und 53,5 % und in der Kontrollgruppe zwischen 32,0 % und 53,3 %.

Die Studien Yang et al. 2011 [136], Sazawal et al. 2014 [106] und Bellampalli et al. 2015 [10] untersuchen jeweils eine Gruppe mit Kindern (a), die an ALL erkrankt sind, und eine Gruppe mit erwachsenen (b) Probanden. Aus diesem Grund werden diese Arbeiten jeweils als zwei separate Studien gewertet.

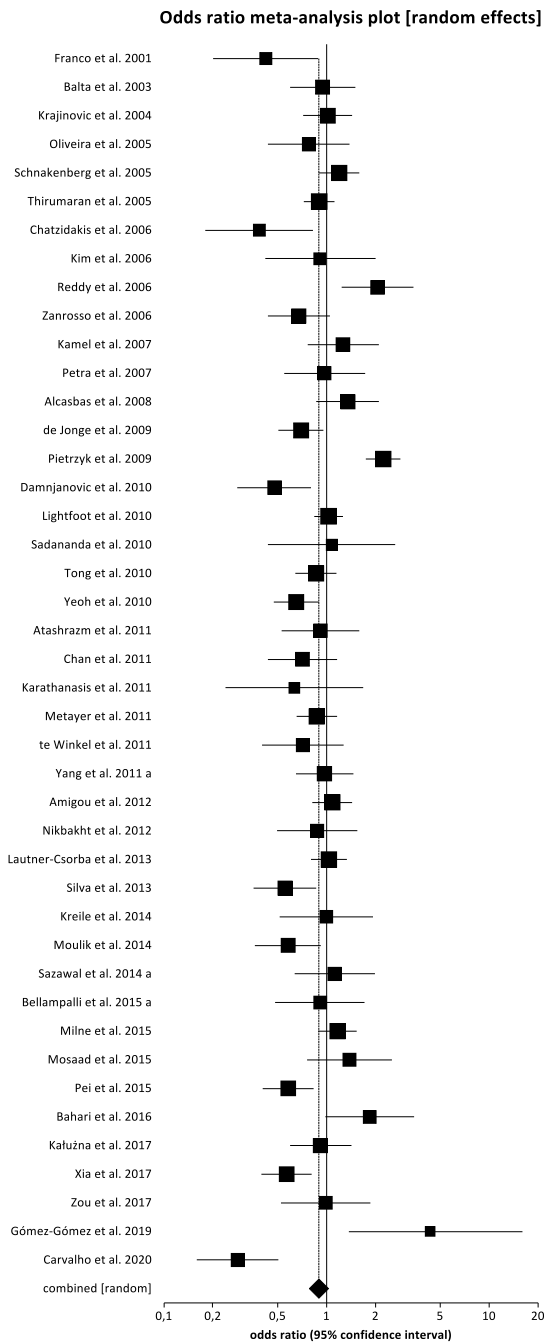


Abbildung 49: Forest-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC) – Kinder

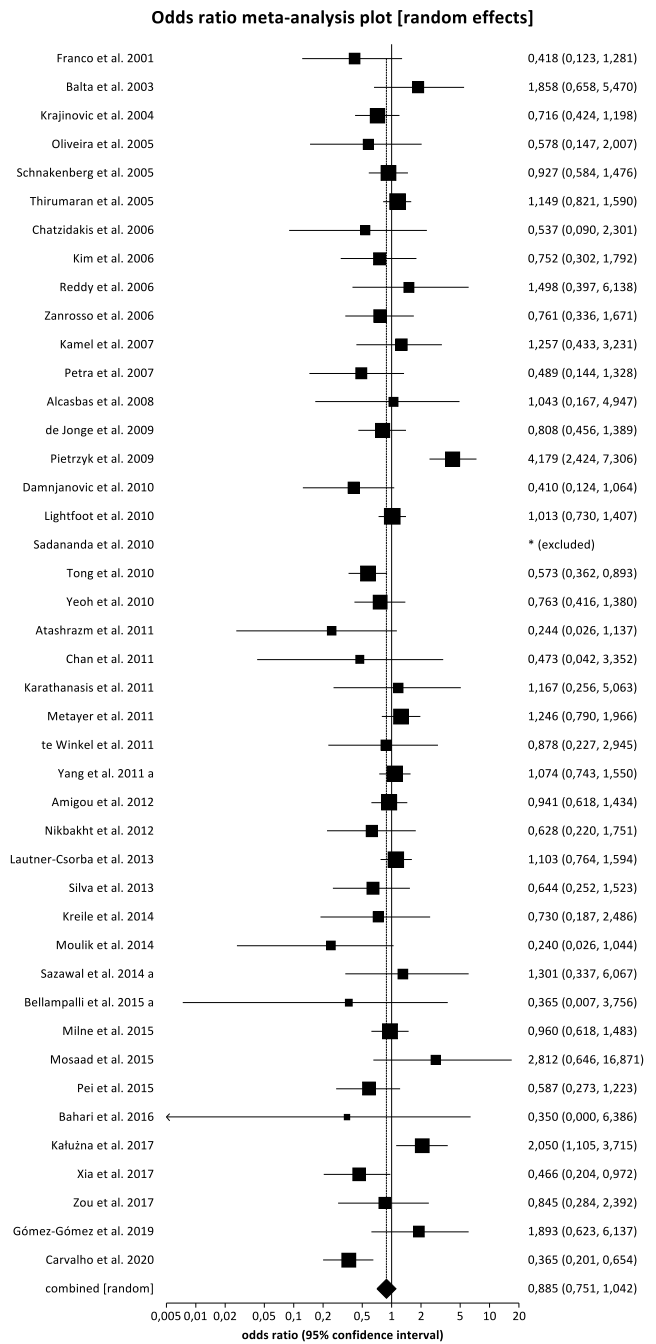


Abbildung 50: Forest-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC) – Kinder

Die Analyse des dominanten und rezessiven Modells wurde mit dem Random Effects Modell durchgeführt. Abbildung 49 zeigt das dominante Modell vom Polymorphismus rs1801133 (TT + CT vs. CC) und das Ergebnis der gepoolten OR von 0,90 (95 % CI, 0,80–1,02). Auf Abbildung 50 ist das rezessive Modell (TT vs. CT + CC) zu sehen, welches eine OR von 0,885 (95 % CI, 0,751–1,042) ergab. Beide Modelle weisen somit keine statistische Signifikanz auf.

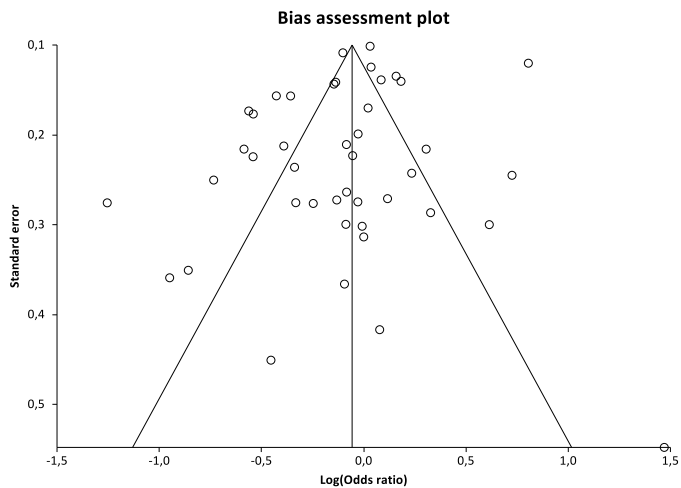


Abbildung 51: Funnel-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC) – Kinder

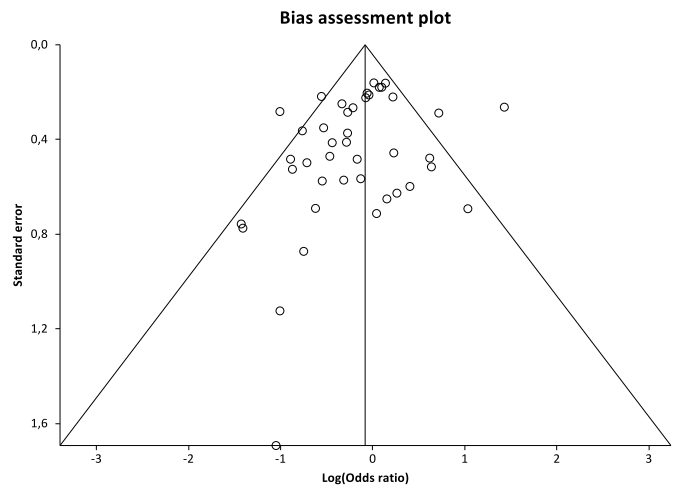


Abbildung 52: Funnel-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC) – Kinder

Weiterhin soll die Analyse der Funnel-Plots beider Modelle dazu dienen, das mögliche Vorliegen einer Publikationsverzerrung zu überprüfen (Abbildung 51/Abbildung 52). Bei Betrachtung der Diagramme fällt keine Asymmetrie auf. Zusätzlich ergab der Egger-Test beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,1815 und beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,1048. Daraus kann geschlossen werden, dass kein Publikationsbias besteht.

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE	
Franco et al. [34]	2001	k. A.	erfüllt	
Balta et al. [8]	2003	nicht erfüllt	nicht erfüllt	
Krajcinovic et al. [61]	2004	k. A.	erfüllt	
Oliveira et al. [87]	2005	erfüllt	erfüllt	
Schnakenberg et al. [109]	2005	erfüllt	erfüllt	
Thirumaran et al. [118]	2005	erfüllt	erfüllt	
Chatzidakis et al. [19]	2006	erfüllt	erfüllt	
Kim et al. [58]	2006	erfüllt	erfüllt	
Reddy et al. [99]	2006	k. A.	erfüllt	
Zanrosso et al. [139]	2006	erfüllt	erfüllt	
Kamel et al. [52]	2007	k. A.	erfüllt	
Petra et al. [94]	2007	erfüllt	erfüllt	
Alcasabas et al. [3]	2008	erfüllt	erfüllt	
de Jonge et al. [24]	2009	erfüllt	erfüllt	
Pietrzyk et al. [96]	2009	k. A.	nicht erfüllt	
Damnjanovic et al. [22]	2010	erfüllt	erfüllt	
Lightfoot et al. [68]	2010	erfüllt	erfüllt	
Sadananda et al. [105]	2010	erfüllt	erfüllt	
Tong et al. [121]	2010	erfüllt	erfüllt	
Yeoh et al. [137]	2010	erfüllt	erfüllt	
Atashrazm et al. [5]	2011	erfüllt	erfüllt	
Chan et al. [18]	2011	erfüllt	erfüllt	
Karathanasis et al. [53]	2011	erfüllt	erfüllt	
Metayer et al. [79]	2011	erfüllt	erfüllt	
te Winkel et al. [117]	2011	erfüllt	erfüllt	
Yang et al. [136]	a	2011	k. A.	erfüllt
Amigou et al. [4]	2012	erfüllt	erfüllt	
Nikbakht et al. [85]	2012	erfüllt	erfüllt	

Lautner-Csorba et al. [65]		2013	erfüllt	erfüllt
Silva et al. [114]		2013	erfüllt	erfüllt
Kreile et al. [62]		2014	erfüllt	erfüllt
Moulik et al. [82]		2014	erfüllt	erfüllt
Sazawal et al. [106]	a	2014	erfüllt	erfüllt
Bellampalli et al. [10]	a	2015	erfüllt	erfüllt
Milne et al. [80]		2015	erfüllt	erfüllt
Mosaad et al. [81]		2015	erfüllt	erfüllt
Pei et al. [93]		2015	erfüllt	erfüllt
Bahari et al. [7]		2016	k. A.	erfüllt
Kałużna et al. [51]		2017	erfüllt	erfüllt
Xia et al. [131]		2017	erfüllt	erfüllt
Zou et al. [144]		2017	erfüllt	erfüllt
Gómez-Gómez et al. [39]		2019	erfüllt	erfüllt
Carvalho et al. [17]		2020	erfüllt	erfüllt

Tabelle 17: Hardy-Weinberg-Equilibrium der Kontrollen für die Studien mit Kindern von MTHFR – rs1801133; k. A. = keine Angabe; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Von 43 Studien über ALL im Kindesalter verletzen zwei das HWE (Tabelle 17). Im nächsten Schritt wurde deshalb eine Sensitivitätsanalyse angefertigt, welche die Studien Balta et al. 2003 [8] und Pietrzyk et al. 2009 [96] ausschließt (siehe Anhang Forest Plots: Abbildung 112/Abbildung 113; Funnel Plots: Abbildung 114/Abbildung 115). Die OR ergab für das dominante Modell einen Wert von 0,87 (95 % CI, 0,78–0,97) und 0,85 (95 % CI, 0,74–0,97) für das rezessive Modell. Eine Metaanalyse mit HWE-konformen Studien zeigt im Gegensatz zur vorherigen Berechnung beider Modelle ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Eine zusätzliche Analyse soll Aufschluss darüber geben, inwiefern das Ergebnis durch die Kombination von ALL-Fällen im Erwachsenen- und Kindesalter von den vorherigen Berechnungen abweicht. Das dominante Modell wurde mittels Random Effects Modell erstellt und lieferte ein Wert von 0,90 (95 % CI, 0,81–1,00) (siehe Anhang Abbildung 116). Beim rezessiven Modell unterschied sich das Ergebnis mit einer OR von 0,89 (95 % CI, 0,77–1,02) nur geringfügig von der vorangegangenen Analyse (siehe Anhang Abbildung 117). Das dominante und rezessive Modell weist somit keine statistische Signifikanz auf. Im dominanten Modell zeigte der Egger-Test einen p-Wert von 0,2265 und im rezessiven Modell 0,2303. Die Funnel-Plots (siehe Anhang Abbildung 118 und Abbildung 119) waren ebenfalls gleichmäßig angeordnet. Somit konnte auch in dieser Analyse kein Hinweis auf einen Publikationsbias gefunden werden.

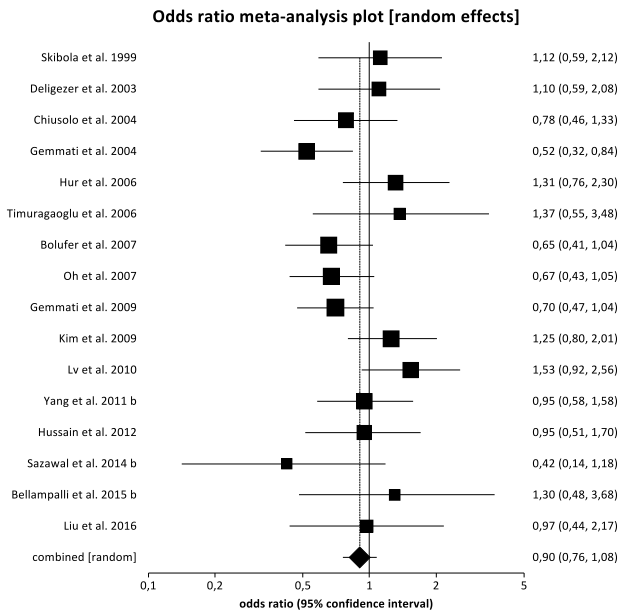


Abbildung 53: Forest-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC) – Erwachsene

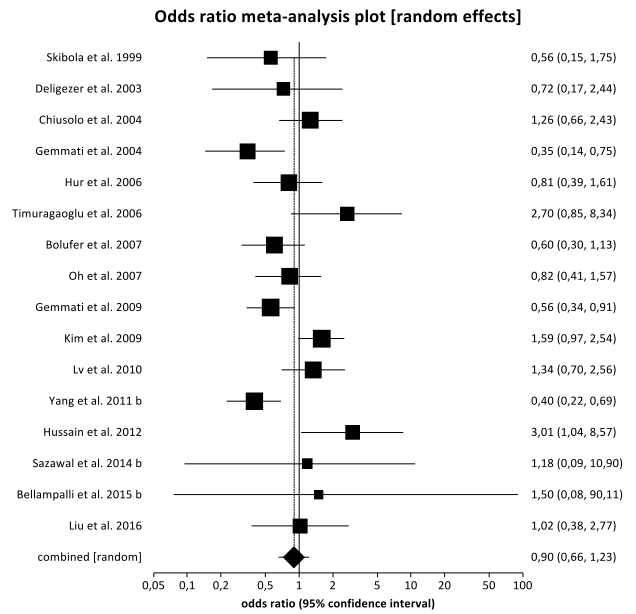


Abbildung 54: Forest-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC) – Erwachsene

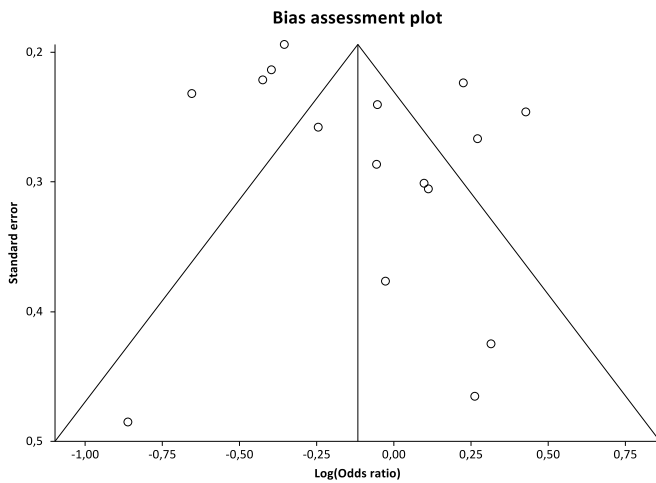


Abbildung 55: Funnel-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC) – Erwachsene

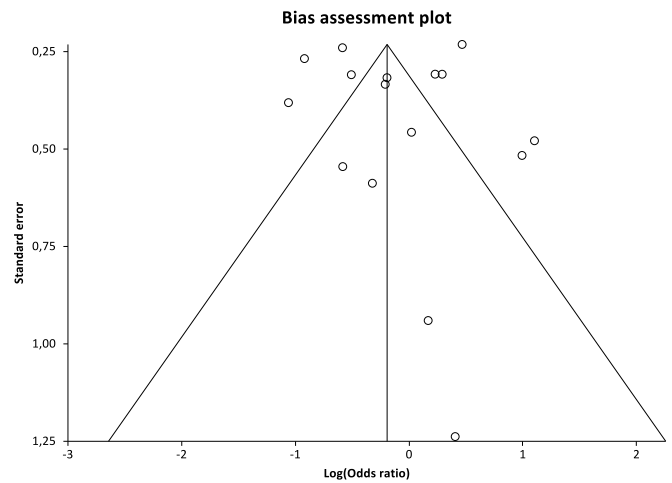


Abbildung 56: Funnel-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC) – Erwachsene

Im nächsten Schritt wurden die Studien mit Erwachsenen, die an ALL erkrankt sind, gesondert betrachtet. Die OR des dominanten Modells wurde mithilfe des Random Effects Modells berechnet und ergab einen Wert von 0,90 (95 % CI, 0,76–1,08) (Abbildung 53). Abbildung 54 zeigt das rezessive Modell mit einer OR von 0,90 (95 % CI, 0,66–1,23). Folglich besteht auch in dieser Gruppe kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Polymorphismus rs1801133 und dem ALL-Risiko. Die Zusammenschau der Funnel-Plots (Abbildung 55/Abbildung 56) und der Ergebnisse der Egger-Tests ($p = 0,3570/p = 0,5189$) beider Modelle deutet nicht auf das Vorliegen eines Publikationsbias hin.

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Skibola et al. [115]	1999	erfüllt	erfüllt
Deligezer et al. [26]	2003	erfüllt	erfüllt
Chiusolo et al. [20]	2004	erfüllt	erfüllt
Gemmati et al. [36]	2004	erfüllt	erfüllt
Hur et al. [47]	2006	k. A.	nicht erfüllt
Timuragaoglu et al. [120]	2006	erfüllt	erfüllt
Bolufer et al. [12]	2007	erfüllt	erfüllt
Oh et al. [86]	2007	erfüllt	nicht erfüllt
Gemmati et al. [37]	2009	erfüllt	erfüllt
Kim et al. [57]	2009	erfüllt	erfüllt
Lv et al. [74]	2010	erfüllt	erfüllt
Yang et al. [136]	b	2011	k. A.
Hussain et al. [48]		2012	k. A.
Sazawal et al. [106]	b	2014	erfüllt
Bellampalli et al. [10]	b	2015	erfüllt
Liu et al. [71]		2016	k. A.

Tabelle 18: Hardy-Weinberg-Equilibrium der Kontrollen für die Studien mit Erwachsenen von MTHFR – rs1801133; k. A. = keine Angabe; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Das HWE war in zwei Kontrollgruppen nicht erfüllt (Tabelle 18) und somit wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse vorgenommen (siehe Anhang Forest Plots: Abbildung 120/Abbildung 121; Funnel Plots: Abbildung 122/Abbildung 123). Es ist anzunehmen, dass sich die Unterschiede in den HWE-Angaben bei Oh et al. 2007 [86] durch verschiedene Signifikanzniveaus erklären lassen. Die Studien Hur et al. 2006 [47] und Oh et al. 2007 [86] wurden dabei nicht berücksichtigt und es ergab sich eine OR von 0,89 (95 % CI, 0,77–1,03) und 0,92 (95 % CI, 0,64–1,33) für das dominante und rezessive Modell. Somit ist auch in dieser Analyse in keinem der beiden Modelle ein statistisch signifikanter Effekt festzustellen.

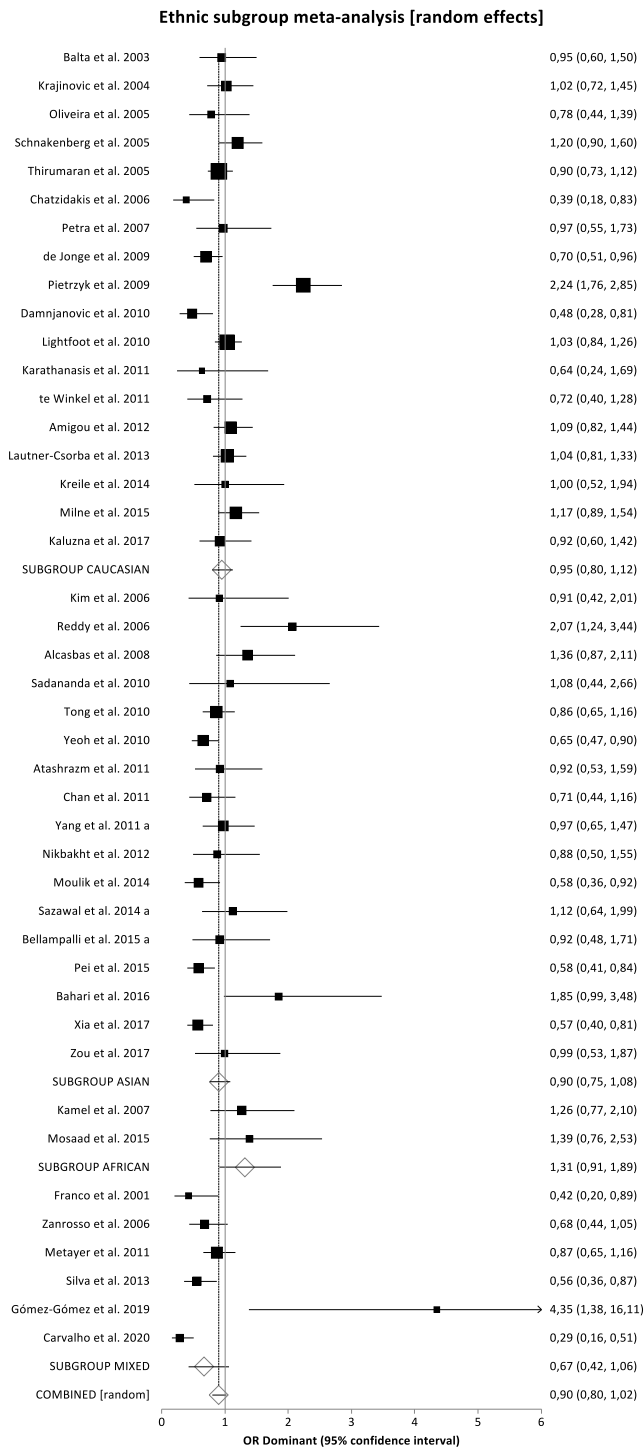


Abbildung 57: Forest-Plot Subgruppenanalyse MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC) – Kinder

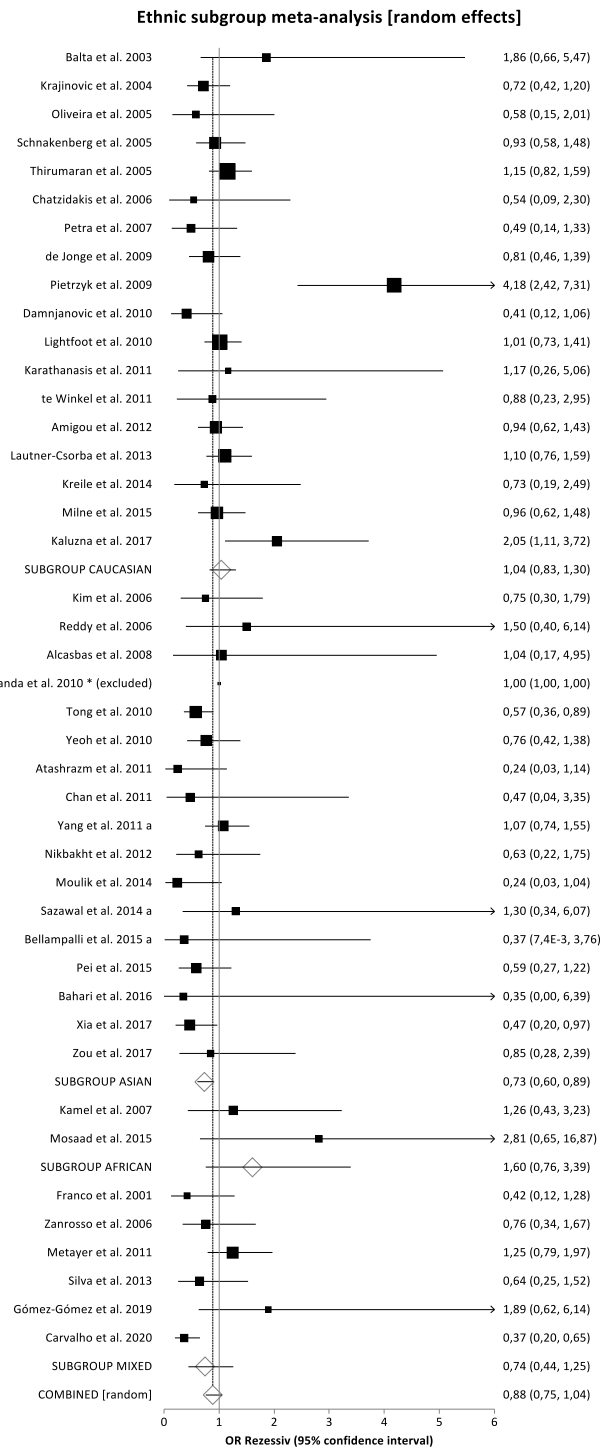


Abbildung 58: Forest-Plot Subgruppenanalyse MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC) – Kinder

Da die einzelnen Studien verschiedene Ethnien untersuchen, wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt (Abbildung 57 und Abbildung 58). Die Einteilung erfolgte in eine kaukasische, eine asiatische, eine afrikanische und eine gemischte Population. Das dominante Modell weist für keine Untergruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Im Gegensatz dazu konnte im rezessiven Modell

bei den Asiaten ein protektiver Zusammenhang zwischen dem T-Allel des Polymorphismus rs1801133 und ALL im Kindesalter festgestellt werden (OR: 0,73; 95 % CI, 0,60–0,89).

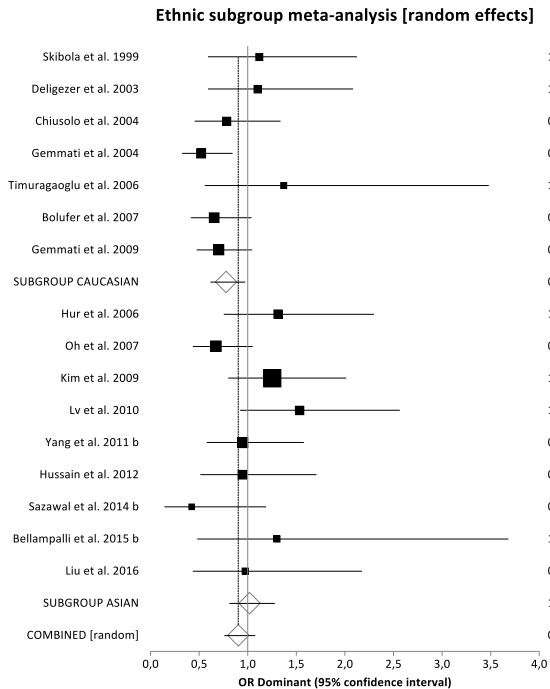


Abbildung 59: Forest-Plot Subgruppenanalyse
MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC) – Erwachsene

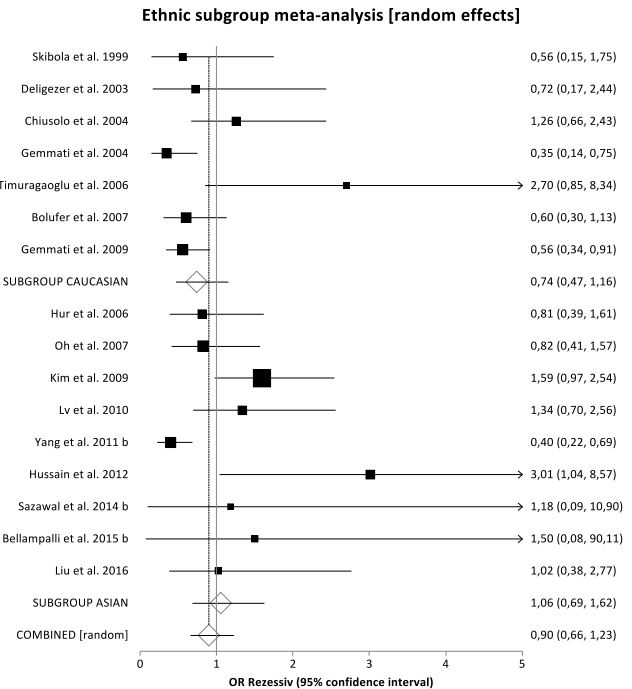


Abbildung 60: Forest-Plot Subgruppenanalyse
MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC) – Erwachsene

Die Publikationen, die ALL-Fälle im Erwachsenenalter betrachten, wurden ebenfalls einer Subgruppenanalyse unterzogen (Abbildung 59 und Abbildung 60). Hierbei wurde eine Unterteilung in eine kaukasische und eine asiatische Population vorgenommen. Für die Kaukasier ergab sich im dominanten Modell eine signifikante OR von 0,78 (95 % CI, 0,62–0,98). Im rezessiven Modell hingegen konnte kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden. Die Asiaten zeigen in keinem der beiden Modelle einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

5.6 SLC19A1 – rs1051266 (G80A/Arg27His)

Es wurden elf Studien in der Metaanalyse analysiert. Die Datenerhebung zu den 2.219 Fällen und 3.155 Kontrollen erfolgte in neun verschiedenen Ländern. Das Flussdiagramm in Abbildung 61 veranschaulicht den Verlauf der Literaturrecherche und Tabelle 19 gibt einen Überblick über die wesentlichen Informationen zu den einzelnen Studien.

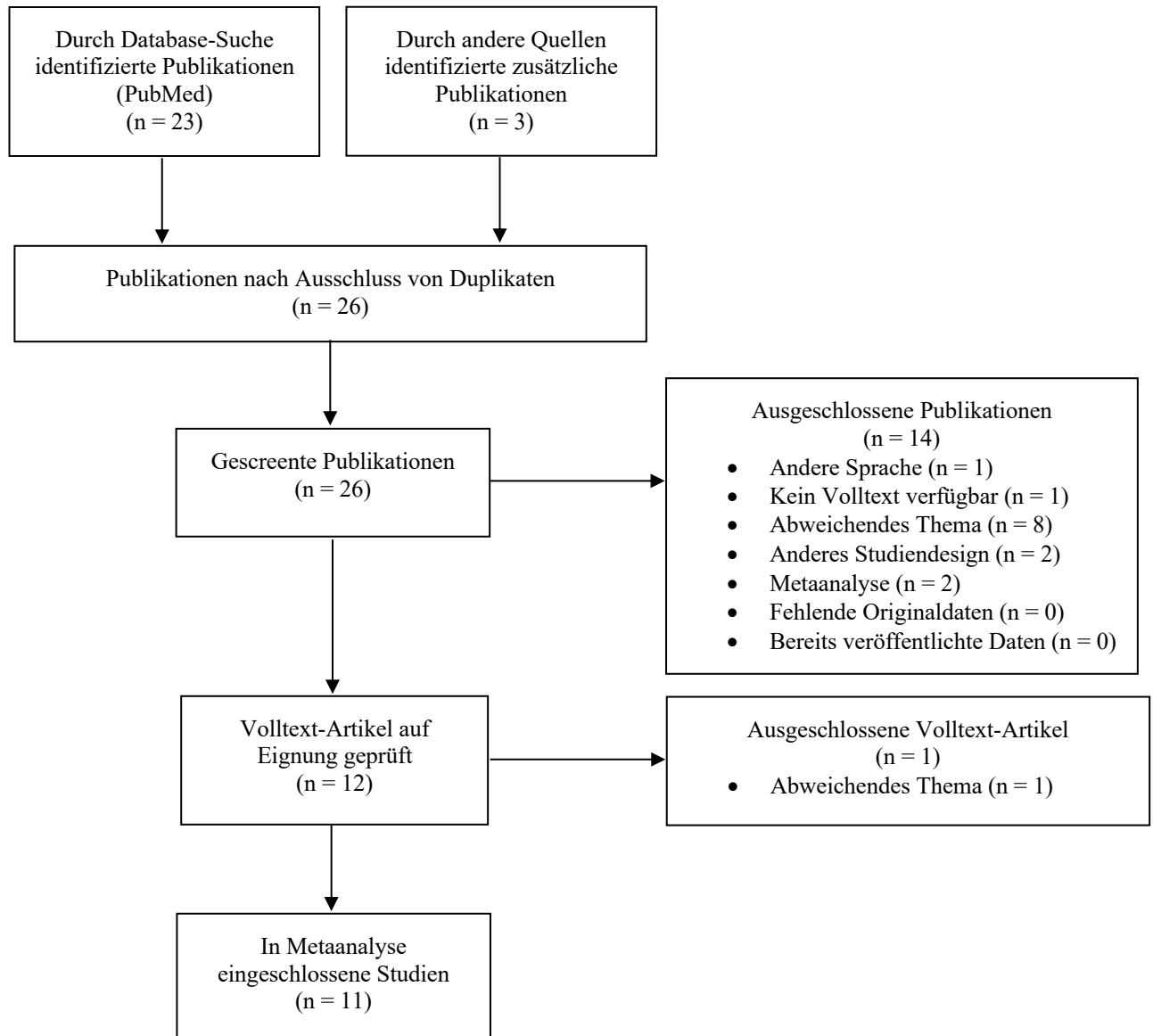


Abbildung 61: Flussdiagramm zur Literaturrecherche von SLC19A1 – rs1051266

Autor	Jahr	Land	Ethnie	Methode der Genotypisierung	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD in Jahren (F)	mittleres Alter und SD in Jahren (K)	Anteil Frauen in % (F)	Anteil Frauen in % (K)	
Whetstine et al. [129]	2001	USA	gemischt	PCR-RFLP	54	51	Kinder	k. A.	k. A.	k. A.	
Gast et al. [35]	2007	Deutschland	kaukasisch	TaqMan	455	542	6,9 ± 4,4	32 ± 8,1	40,7	50,0	
de Jonge et al. [24]	2009	Niederlande	kaukasisch	PCR-RFLP	241	495	< 18	k. A.	40,0	k. A.	
Yeoh et al. [137]	2010	Singapur	asiatisch	PCR-RFLP	210	319	5,8 ± 0,2	k. A.	42,4	54,9	
Chan et al. [18]	2011	Indonesien	asiatisch	PCR-RFLP	184	177	5,2 ± 3,7	k. A.	42,0	41,0	
Metayer et al. [79]	2011	USA	gemischt	Illumina GoldenGate	348	422	015	k. A.	46,9	47,1	
Yang et al. [136]	a	2011	China	asiatisch	k. A.	231	367	7	31	39,4	42,8
Silva et al. [114]	2013	Brasilien	gemischt	PCR-RFLP	95	137	< 19	k. A.	k. A.	k. A.	
Karathanasis et al. [54]	2014	Griechenland	kaukasisch	PCR-RFLP	35	48	6,33	Erwachsene	40,0	k. A.	
Lv et al. [73]	2018	China	asiatisch	SNaPshot Multiplex Kit	176	170	5,6 ± 3,3	4,5 ± 3,8	38,6	40,6	
Gómez-Gómez et al. [39]	2019	Mexiko	gemischt	PCR-RFLP	60	60	5,9 ± 3,8	9,9 ± 5,0	45,0	56,7	
Gesamt					2.089	2.788					
Yang et al. [136]	b	2011	China	asiatisch	k. A.	130	367	29	31	40,0	42,8

Tabelle 19: Charakteristika der Studien zu SLC19A1 – rs1051266; k. A. = keine Angabe, F = Fälle, (K) = Kontrollgruppe, SD = Standardabweichung

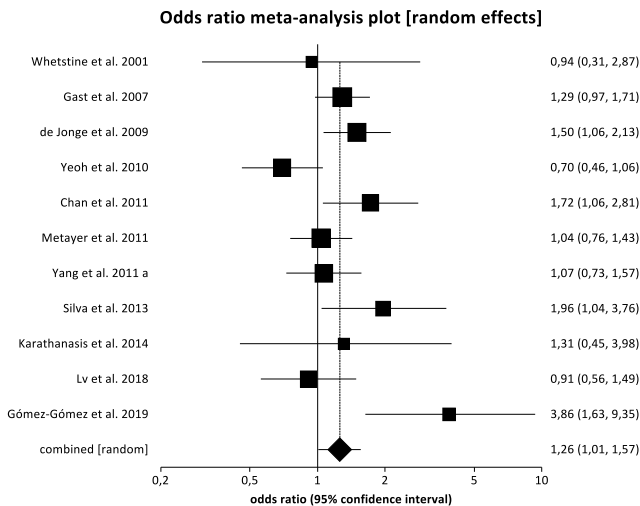


Abbildung 62: Forest-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA + GA vs. GG)

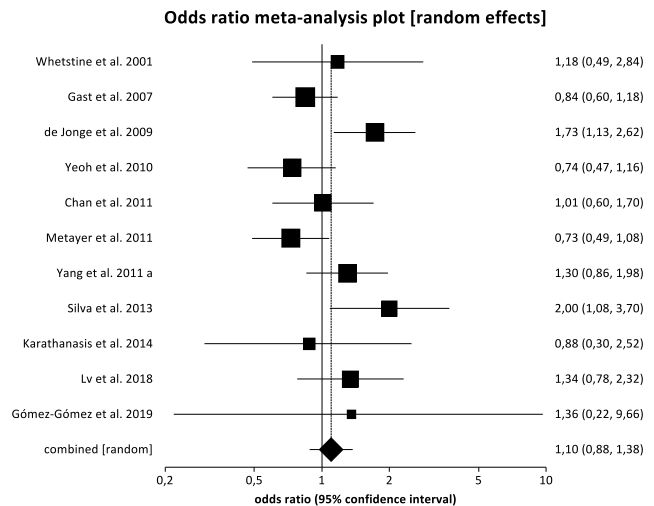


Abbildung 63: Forest-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA vs. GA + GG)

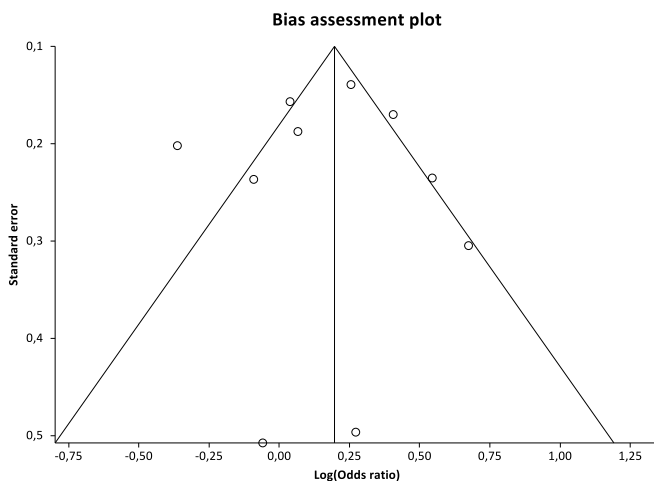


Abbildung 64: Funnel-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA + GA vs. GG)

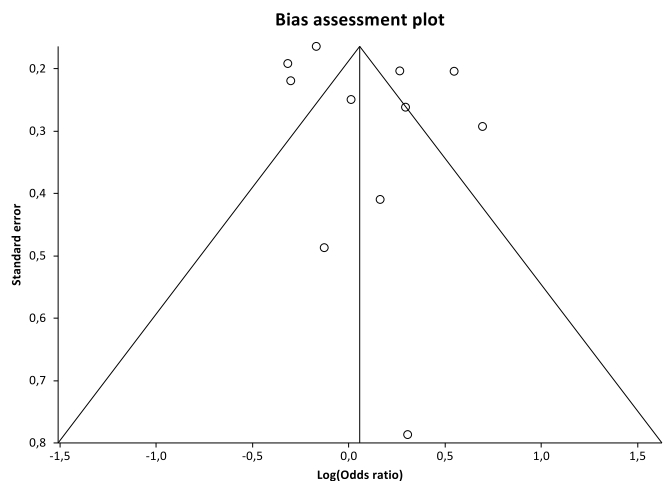


Abbildung 65: Funnel-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA vs. GA + GG)

Die verschiedenen Arbeiten wurden alle im Fall-Kontroll-Design durchgeführt. Dabei stammen drei der elf Studien aus Europa, vier aus Asien und vier aus Amerika. Der Umfang der Studienteilnehmer liegt zwischen 83 in der kleinsten Studie und 997 in der größten verfügbaren Publikation. Der Altersdurchschnitt liegt in der Fallgruppe zwischen 5,2 und 7 Jahren. Der Anteil der Frauen beträgt zwischen 38,6 % und 46,9 % wobei bei zwei Publikationen keine Angaben zur Geschlechterverteilung gemacht wurden. Die Kontrollgruppen untersuchen Personen mit einem mittleren Alter zwischen 4,5 und 32 Jahren. Der Frauenanteil derselben Gruppen liegt zwischen 40,6 % und 56,7 %. Es ist anzumerken, dass in dieser Gruppe exakte Angaben zum Durchschnittsalter (n = 6) und zur Geschlechterverteilung (n = 4) häufig nicht veröffentlicht wurden.

Abbildung 62 zeigt die Berechnung des dominanten Modells vom Polymorphismus rs1051266 (AA + GA vs. GG). Hierbei wurde auf das Random Effects Modell zurückgegriffen und die OR ergab einen Wert von 1,26 (95 % CI, 1,01–1,57). Beim rezessiven Modell (AA vs. GA + GG), welches auf Abbildung 63 zu sehen ist, wurde ebenfalls das Random Effects Modell verwendet und eine OR von 1,10 (95 % CI, 0,88–1,38) festgestellt. Folglich konnte für das dominante Modelle ein statistisch signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden, jedoch nicht für das rezessive Modell.

Zusätzlich wurden Funnel-Plots zu beiden Modellen erstellt, um einen möglichen Publikationsbias auszuschließen (Abbildung 64 und Abbildung 65). Der Egger-Test ergab beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,4040 und beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,4717. Die Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias ist in Anbetracht dieser Ergebnisse als gering einzuschätzen.

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Whetstine et al. [129]	2001	k. A.	erfüllt
Gast et al. [35]	2007	erfüllt	erfüllt
de Jonge et al. [24]	2009	erfüllt	erfüllt
Yeoh et al. [137]	2010	erfüllt	erfüllt
Chan et al. [18]	2011	erfüllt	erfüllt
Metayer et al. [79]	2011	erfüllt	erfüllt
Yang et al. [136] a	2011	k. A.	erfüllt
Silva et al. [114]	2013	erfüllt	nicht erfüllt
Karathanasis et al. [54]	2014	erfüllt	erfüllt
Lv et al. [73]	2018	erfüllt	erfüllt
Gómez-Gómez et al. [39]	2019	erfüllt	erfüllt
Yang et al. [136] b	2011	erfüllt	erfüllt

Tabelle 20: Hardy-Weinberg-Equilibrium der Kontrollen für die Studien zu SLC19A1 – rs1051266; k. A. = keine Angabe HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Das HWE wurde in zehn der elf Studien über ALL im Kindesalter erfüllt (Tabelle 20). In der betreffenden Publikation, die das HWE verletzt, wird zwar beschrieben, dass das HWE erfüllt sei. Dies wird durch die aktuellen Berechnungen ($p = 0,047$) jedoch nicht bestätigt und beruht wahrscheinlich auf unterschiedlichen Signifikanzniveaus. Im nächsten Schritt wurde deshalb eine Sensitivitätsanalyse angefertigt, welche die Studie Silva et al. 2013 [114] ausschließt (siehe Anhang Abbildung 124/Abbildung 125). Die OR ergab für das dominante Modell einen Wert von 1,21 (95 % CI, 0,97–1,5) und 1,02 (95 % CI, 0,88–1,18) für das rezessive Modell. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Metaanalyse mit Studien, die alle das HWE erfüllen, im Gegensatz zur vorherigen Berechnung in beiden Modellen kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt

Die Studie Yang et al. 2011 [136] untersucht sowohl eine Gruppe von ALL-Patienten im Kindes- (a) als auch im Erwachsenenalter (b). In einem weiteren Schritt wurde die erwachsene Population zusätzlich in die Berechnungen integriert (siehe Anhang Abbildung 128 und Abbildung 129). Für beide Modelle wurde das Random Effects Modell angewendet und das dominante Modell ergab eine OR von 1,26 (95 % CI, 1,03–1,54) und damit einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Im Gegensatz dazu zeigt das rezessive Modell keinen statistisch signifikanten Wert von 1,17 (95 % CI, 0,93–1,46). Die Funnel-

Plots und die Ergebnisse der Egger-Tests mit p-Werten von 0,3657 und 0,4837 geben weiterhin keinen Anhalt für einen Publikationsbias (siehe Anhang Abbildung 130 und Abbildung 131).

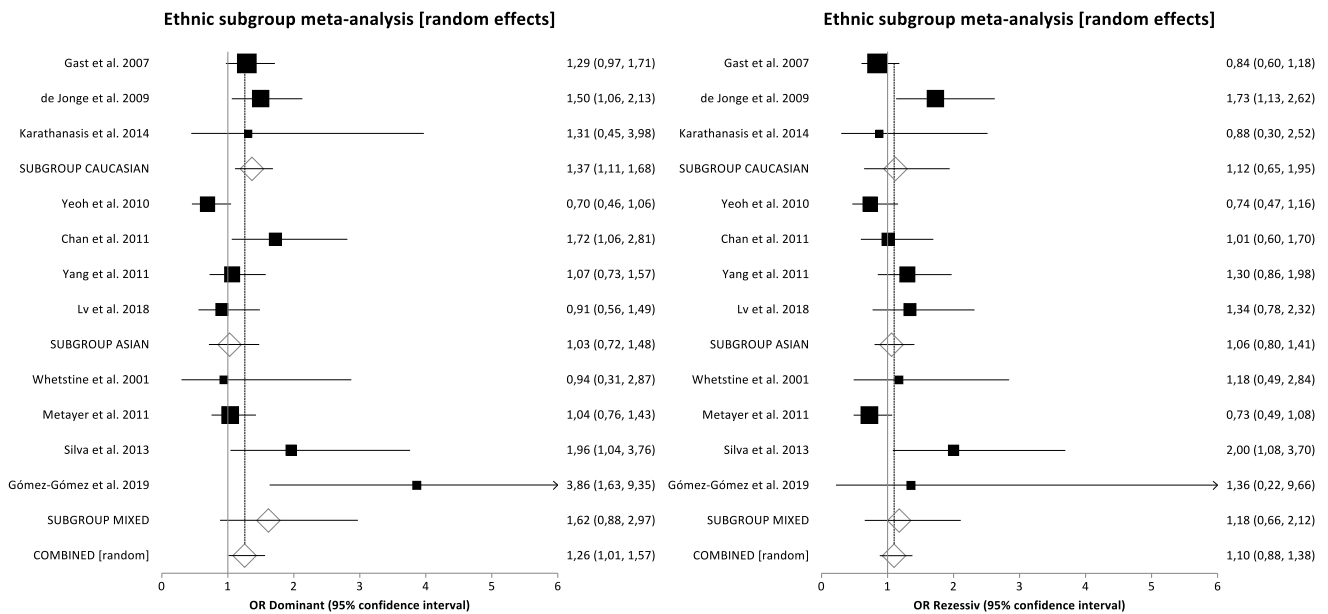


Abbildung 66: Forest-Plot Subgruppenanalyse
SLC19A1 – rs1051266 (AA + GA vs. GG)

Abbildung 67: Forest-Plot Subgruppenanalyse
SLC19A1 – rs1051266 (AA vs. GA + GG)

Die verschiedenen Arbeiten untersuchen unterschiedliche ethnische Gruppen, weshalb im nächsten Schritt eine Analyse dieser Subgruppen erstellt wurde (Abbildung 66 und Abbildung 67). Insgesamt wurde eine kaukasische, eine asiatische und eine gemischte Population unterschieden. Das dominante Modell weist nur für die Untergruppe der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis von 1,37 (95 % CI, 1,11–1,68) auf. Im Gegensatz dazu konnte im rezessiven Modell bei keiner ethnischen Subgruppe eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

6 Diskussion

Leukämien sind mit etwa 30 % die häufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, wobei die ALL in Deutschland mit 24,9 % die häufigste Einzeldiagnose darstellt. Mit Ausnahme des Säuglingsalters sind Jungen etwa 20 % öfter von hämatologischen Erkrankungen betroffen als Mädchen. [100][146] Die ALL weist einen Altersgipfel zwischen zwei und fünf Jahren und einen zweiten Gipfel bei über 80 Jahren auf [27].

Charakteristischerweise kommt es zur gesteigerten Proliferation und Ansammlung von leukämischen Blasten in Blut und Knochenmark, sowie in anderen Organsystemen. Die Diagnose einer ALL wird standardmäßig im Rahmen einer Knochenmarksuntersuchung gesichert. Im Verlauf kommt es zur Verdrängung der anderen Zellreihen und deshalb zu einer Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie. Typisch sind daher unspezifische Symptome wie Blässe, Abgeschlagenheit und auch Infektzeichen. Dieser Zustand endet unbehandelt innerhalb weniger Monate tödlich. [27] Mithilfe von Chemotherapie kann jedoch bei 96 % bis 99 % der Kinder und 78 % bis 92 % der Erwachsenen eine Remission erreicht werden [49].

Die Ätiologie der ALL ist weitgehend ungeklärt und es ist anzunehmen, dass wahrscheinlich für den Ausbruch dieser Erkrankung das Einwirken mehrerer Aspekte verantwortlich zu sein scheint. Sowohl exogene Faktoren wie Strahlung oder Infektionen als auch endogene Faktoren wie genetische Syndrome oder die Mutation einzelner Gene wurden mit dem Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht. [111][84] Oftmals wurden auch Einzelnukleotid-Polymorphismen im Rahmen zahlreicher Studien untersucht, da diese vermutlich ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der ALL spielen. Die Arbeiten weisen teilweise widersprüchliche Ergebnisse auf und wurden deshalb in dieser Metaanalyse zusammengefasst, um einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu erhalten.

Folgende sechs Polymorphismen wurden im Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko der ALL untersucht: rs4132601 (*IKZF1/T > G*), rs11978267 (*IKZF1/A > G*), rs2239633 (*CEBPE/G > A*), rs1801131 (*MTHFR/A1298C/Glu429Ala*), rs1801133 (*MTHFR/C677T/ Ala222Val*) und rs1051266 (*SLC19A1/G80A/Arg27His*).

6.1 *IKZF1*

Der Transkriptionsfaktor Ikaros wird vom Gen *IKZF1* codiert und spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der Lymphopoese. Zu diesem Zweck besitzt das Protein Zinkfinger, mit deren Hilfe es an die DNA bindet und mit anderen Proteinen interagiert. Ikaros wird die Rolle eines Tumorsuppressors bei ALL zugeschrieben, da in 15 % der B-ALL Fälle eine genetische Veränderung im *IKZF1*-Gen festgestellt wurde. [92] Es ist davon auszugehen, dass Mutationen in diesem DNA-Abschnitt, die Aktivität von *IKZF1* senken und damit maligne Entartungen begünstigen.

Die Polymorphismen rs4132601 und rs11978267 liegen auf diesem Gen im 3'-untranslatierten Bereich auf Exon 8 und auf Intron 7 nahe eines Enhancers der lymphoiden Zellreihe [55]. Der Zusammenhang zwischen dem ALL-Erkrankungsrisiko und diesen Einzelnukleotid-Polymorphismen wurde in zahlreichen Fall-Kontroll-Studien untersucht.

6.1.1 rs4132601

Die erste Analyse zum Polymorphismus rs4132601 umfasst 17 Studien und 19 Populationen. In zehn der untersuchten Gruppen wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem ALL-Risiko und dieser Genveränderung festgestellt. Insgesamt ergibt sich sowohl im dominanten (GG + TG vs. TT) als auch im rezessiven Modell (GG vs. TG + TT) eine statistisch signifikante OR von 1,61 (95 % CI, 1,41–1,84) und 1,87 (95 % CI, 1,67–2,10). Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die nur HWE-konforme Studien einschließt und im rezessiven Modell zusätzlich Studien ausschließt, die in der Fall- oder Kontrollgruppe keinen Probanden mit GG-Genotyp aufweisen. Das Ergebnis ändert sich hierdurch nur geringfügig und weist weiter statistische Signifikanz auf. Außerdem wurde die OR auch durch das Hinzufügen von drei Studien, bei denen nur die MAF bekannt ist und zwei Arbeiten, welche ALL im Erwachsenenalter untersuchen, nicht maßgeblich verändert.

Bei Betrachtung des Forest-Plots (Abbildung 15) des dominanten Modells fällt auf, dass die Studie Lin et al. 2014 [69] als einzige eine OR unter eins zeigt (OR: 0,49; 95 % CI, 0,15–1,44). Da dies die einzige Studie aus Taiwan ist, stehen keine weiteren Fall-Kontroll-Studien zur Überprüfung dieser Tendenz zur Verfügung. Weiterhin ist anzumerken, dass diese Publikation mit 45 B-ALL Fällen und 80 Kontrollpersonen mit Abstand die kleinste Population darstellt und deshalb wahrscheinlich weniger aussagekräftig ist als andere Studien mit größerer Probandenzahl.

Die Subgruppenanalyse für die Kaukasier zeigt als einzige in beiden Modellen einen statistisch signifikanten Zusammenhang und die Untergruppen der Asiaten und Afrikaner weisen lediglich im rezessiven Modell statistische Signifikanz auf. Für die gemischte Gruppe hingegen wurde in keinem Modell ein Zusammenhang festgestellt.

Von neun kaukasischen Populationen weisen jeweils nur zwei Gruppen keine statistische Signifikanz auf. Die Arbeit Kreile et al. 2016 [63] aus Lettland zeigt in keinem der beiden Modelle einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Es sind zwar keine weiteren lettischen Studien zum Vergleich vorhanden, jedoch ist anzunehmen, dass diese Arbeit aufgrund ihres verhältnismäßig kleinen Umfangs von 197 Personen nicht in der Lage ist kleine Effekte zu detektieren. Im dominanten Modell zeigt sich zusätzlich in der einzigen australischen Population von Evans et al. 2014 [30] kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Diese Abweichung könnte unter anderem darin begründet sein, dass diese kaukasische Untersuchungsgruppe als einzige nicht in Europa erhoben wurde. Im Gegensatz dazu ist die Publikation Rudant et al. 2015 [103] aus Frankreich lediglich im rezessiven Modell nicht signifikant und weicht somit von den Ergebnissen sieben anderer europäischer Studien ab. Auch nach ausführlicher

Betrachtung der möglichen Unterschiede zwischen den Arbeiten wie z. B. die Geschlechterverteilung, der Altersdurchschnitt oder die Art der Datenerhebung konnte kein eindeutiger Auslöser für die unterschiedlichen Resultate identifiziert werden. Zuletzt ist anzumerken, dass sowohl die afrikanische als auch die gemischte Gruppe nur jeweils zwei Populationen umfassen und somit keine generelle Aussage über den Effekt in diesen ethnischen Gruppen getroffen werden kann.

Li et al. [66] stellt bereits im Rahmen einer Metaanalyse im Jahr 2015 einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs4132601 und dem Erkrankungsrisiko für ALL fest. Ähnlich wie in der aktuellen quantitativen Analyse wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kaukasier angegeben. Somit könnte diese Genveränderung in Zukunft als möglicher Risikofaktor zur Risikoeinschätzung herangezogen werden, da die früheren Ergebnisse nun anhand von weiteren Studien gefestigt werden konnten. Außerdem sind in Afrika und innerhalb gemischter Populationen in Zukunft noch weitere Fall-Kontroll-Studien notwendig, um eventuell vorhandene Zusammenhänge mit dem ALL-Risiko zu erfassen.

6.1.2 rs11978267

Neun Publikationen wurden in die primäre quantitative Analyse zum Polymorphismus rs11978267 eingeschlossen. Hierbei weisen zwar nur drei Studien eine statistisch signifikante OR auf, jedoch handelt es sich bei diesen auch um die größten eingeschlossenen Arbeiten. Durch die große Probandenanzahl können auch kleine Effekte zuverlässig gemessen werden. Weiterhin zeigt der Forest-Plot ein homogenes Bild und eine klare Tendenz mit ORs > 1 in acht von neun Publikationen. Im dominanten Modell (GG + AG vs. AA) ergab sich eine gepoolte OR von 1,36 (95 % CI, 1,14–1,62) und im rezessiven Modell (GG vs. AG + AA) ein Gesamtwert von 1,87 (95 % CI, 1,56–2,23). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden zunächst nur HWE-konforme Studien eingeschlossen, wobei die OR weiterhin statistisch signifikant blieb. Zusätzlich veränderten acht Populationen aus vier Publikationen, von denen ausschließlich die MAF publiziert war, die OR ebenfalls nur in geringem Maße. Auch bei der Erweiterung der Analyse um eine Arbeit über ALL im Erwachsenenalter zeigt sich immer noch ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell zeigt die Subgruppenanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis in der kaukasischen Population mit einer OR von 1,56 (95 % CI, 1,23–1,97) und 2,11 (95 % CI, 1,70–2,62). Die Kaukasier aus den USA, die im Rahmen der Studie Ross et al. 2013 [102] untersucht wurden, zeigen als einzige keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs11978267 und dem ALL-Erkrankungsrisiko. Im Vergleich dazu weisen die kaukasischen Gruppen von Treviño et al. 2009 [122] und Linabery et al. 2013 [70], die ebenfalls aus den USA stammen, statistische Signifikanz auf. Dies könnte einerseits daran liegen, dass in der Arbeit von Ross et al. [102] eine kleinere Population analysiert wird. Andererseits fällt auf, dass in dieser Studie im Gegensatz zu den anderen Publikationen ausschließlich Säuglinge mit ALL als Fälle rekrutiert

wurden und dadurch möglicherweise ein abweichendes Ergebnis erzielt wurde. Die anderen Ethnien weisen keine statistische Signifikanz auf, wobei jeweils nur ein bis zwei Studien eine Untergruppe untersuchen und deshalb die Aussagekraft der Subgruppenanalyse in diesem Fall limitiert ist.

Die Metaanalyse Dai et al. 2014 [21] untersucht ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs11978267 und dem ALL-Risiko. Diese quantitative Analyse ergab ähnlich statistisch signifikante gepoolte ORs und weist ebenfalls ein besonderes Erkrankungsrisiko für Kaukasier auf. Somit konnten die Ergebnisse aus dem Jahr 2014 noch einmal mit neueren Publikationen bestätigt werden. Aus diesem Grund ist sehr wahrscheinlich anzunehmen, dass der Polymorphismus rs11978267 mit einem erhöhten Risiko an ALL zu erkranken in der kaukasischen Ethnie assoziiert ist und folglich zukünftig eine Rolle in der Einschätzung des Erkrankungsrisikos spielen könnte.

6.2 *CEBPE*

Das Gen *CEBPE* codiert für den Transkriptionsfaktor CCAAT/Enhancer-Bindungsprotein Epsilon, der einen wichtigen Faktor der Myelopoese darstellt. Um diese Aufgabe zu erfüllen, bindet das Protein mithilfe einer Leucin-Zipper-Domäne an die DNA und besitzt zusätzlich eine Transaktivierungsdomäne zur Interaktion. Genveränderungen in diesem Bereich wurden einerseits mit einer defekten Granulopoese und opportunistischen Infektionen in Verbindung gebracht, andererseits wird auch vermutet, dass *CEBPE* über eine Interaktion mit dem Transkriptionsfaktor Ikaros eine Rolle in der Leukämogenese spielt. [1][130][83]

Der Polymorphismus rs2239633 auf diesem Gen ist eine 5'-Upstream-Variante auf einer Promotorregion [104]. Im Rahmen zahlreicher Fall-Kontroll-Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem ALL-Erkrankungsrisiko und diesen Einzelnukleotid-Polymorphismen untersucht.

6.2.1 rs2239633

15 Studien, die insgesamt 17 Populationen untersuchen, werden im Rahmen dieser Metaanalyse zum Polymorphismus rs2239633 zusammengefasst. Fünf der 17 Untersuchungsgruppen weisen einen statistisch signifikanten protektiven Zusammenhang zwischen dem A-Allel des Polymorphismus rs2239633 und dem ALL-Risiko mit einer gepoolten OR von 0,82 (95 % CI, 0,69–0,96) im dominanten (AA + GA vs. GG) und 0,81 (95 % CI, 0,68–0,97) im rezessiven Modell (AA vs. GA + GG) auf. Des Weiteren zeigen zwölf Populationen eine OR < 1 und damit eine klare protektive Tendenz des selteneren A-Alleles. Die anschließende Sensitivitätsanalyse mit HWE-konformen Studien und ohne Ausreißer ergab ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch vier zusätzliche Populationen aus zwei Studien, von denen lediglich die MAF bekannt war, veränderten die ORs nur geringfügig. Das Hinzufügen von Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen rs2239633 und ALL im Erwachsenenalter untersuchen, hatte gleichfalls keinen großen Einfluss auf die gepoolte OR, die weiterhin statistische

Signifikanz zeigt. Insgesamt ist anzumerken, dass ein Publikationsbias aufgrund der asymmetrischen Funnel-Plots nicht ausgeschlossen werden kann.

Betrachtet man die Forest-Plots, zeigt sich ein weitgehend homogenes Bild. Die einzige Studie, die von den anderen mit einer sehr viel kleineren OR von 0,10 (95 % CI, 0,05–0,22) im dominanten und 0,18 (95 % CI, 0,10–0,33) im rezessiven Modell abweicht, ist Carvalho et al. 2020 [17]. Vergleicht man diese Publikation mit Emerenciano et al. 2014 [29], die einzige andere brasilianische Studie mit Mischpopulation, können die unterschiedlichen ORs möglicherweise damit erklärt werden, dass Emerenciano et al. [29] ausschließlich frühkindliche ALL (< 24 Monate) untersuchen. Da aber auch ohne die Studie von Carvalho et al. [17] ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Sensitivitätsanalyse erzielt wurde, ist davon auszugehen, dass diese Publikation das Ergebnis nicht maßgeblich beeinflusst.

Die kaukasische Untergruppe weist als einzige Ethnie einen statistisch signifikanten Zusammenhang in der Subgruppenanalyse mit einer OR von 0,79 (95 % CI, 0,69–0,90) im dominanten und 0,77 (95 % CI, 0,68–0,87) im rezessiven Modell auf. Im Vergleich dazu zeigen die Asiaten und die gemischte Gruppe in keinem der beiden Modelle statistische Signifikanz.

Die letzte quantitative Analyse zum Zusammenhang zwischen ALL und rs2239633 wurde 2015 von Zhang et al. [142] veröffentlicht. Diese Publikation beschreibt ein erhöhtes ALL-Risiko im Kindesalter im Zusammenhang mit dem G-Allel des Polymorphismus rs2239633, welches bei näherer Betrachtung der Subgruppen nur in der kaukasischen Ethnie erhalten bleibt. Somit stimmen die Ergebnisse von Zhang et al. [142] und der aktuellen Analyse darin überein, dass das G-Allel mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert ist und das A-Allel somit protektiv wirkt.

6.3 *MTHFR*

MTHFR ist der Name eines Gens auf Chromosom 1, das die Erbinformationen für das Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase bereitstellt. Dieser Biokatalysator übernimmt eine wichtige Aufgabe im Folatstoffwechsel. Tetrahydrofolsäure wird in einigen Synthesewegen, unter anderem der DNA-Synthese, als Coenzym benötigt und muss zu diesem Zweck in verschiedene Konformationen umgewandelt werden. [60][101] Somit liegt die Annahme nahe, dass genetische Varianten von Enzymen des Folatzyklus die DNA-Synthese beeinträchtigen und dadurch in der Lage sind maligne Entartung zu begünstigen.

Rs1801131 (A1298C) und rs1801133 (C677T) sind zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen im codierenden Bereich des *MTHFR*-Gens, die den Ersatz der Aminosäure Glutamat durch Alanin auf Position 429 und den Austausch von Alanin gegen Valin auf Position 222 verursachen [101]. Dies wurde mit einer reduzierten Enzymaktivität von *MTHFR* assoziiert [24]. Aus diesem Grund wurde eine Vielzahl an Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, um eine Verbindung zwischen dem ALL-Erkrankungsrisiko und diesen Genveränderungen nachzuweisen.

6.3.1 rs1801131 (A1298C/Glu429Ala)

Im Rahmen der Metaanalyse zum Polymorphismus rs1801131 wurden insgesamt 45 Studien und 49 Populationen untersucht. Davon schließen 38 Untersuchungsgruppen ausschließlich Kinder ein und elf Populationen bestehen vorwiegend aus erwachsenen ALL-Patienten. Aus diesem Grund wurden zwei separate Analysen der unterschiedlichen Altersgruppen durchgeführt.

Von 38 eingeschlossenen Gruppen weisen sieben im dominanten und vier im rezessiven Modell einen statistisch signifikanten Zusammenhang auf. Jedoch variiert dieser Effekt je nach Studie stark, war in manchen Arbeiten protektiv und in anderen wurde das C-Allel des Polymorphismus rs1801131 mit einem erhöhten ALL-Risiko in Verbindung gebracht. Insgesamt ergab sich eine gepoolte OR von 1,06 (95 % CI, 0,96–1,17) im dominanten (CC + AC vs. AA) und 1,10 (95 % CI, 0,94–1,28) im rezessiven Modell (CC vs. AC + AA) und somit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs1801131 und dem ALL-Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden. Im Anschluss wurde eine Sensitivitätsanalyse mit ausschließlich HWE-konformen Studien durchgeführt, die ebenfalls keine statistische Signifikanz aufweist.

Nur zwei Publikationen konnten in beiden Berechnungsmodellen eine statistisch signifikante Steigerung des Erkrankungsrisikos durch das C-Allel nachweisen und werden deshalb im Folgenden genauer betrachtet. Die Arbeit Silva et al. 2013 [114] befasst sich mit einer Untersuchungsgruppe aus Brasilien und ergab eine statistisch signifikante gepoolte OR von 2,14 (95 % CI, 1,37–3,36) im dominanten und 3,12 (95 % CI, 1,60–6,19) im rezessiven Modell. Zum Vergleich stehen zwei weitere brasilianische Publikationen aus den Jahren 2001 und 2006 zur Verfügung, die beide eine gemischte Population untersuchen und kein signifikantes Ergebnis zeigen. Es konnte keine eindeutige Ursache für diese Abweichungen identifiziert werden, jedoch fällt auf, dass Franco et al. 2001 [34] 90,1 % weiße Probanden einschließt und der Anteil der weißen ALL-Patienten bei Zanrosso et al. 2006 [139] mit 53,1 % wesentlich geringer ausfällt. Folglich ist die Zusammensetzung der gemischten Untersuchungsgruppen sehr variabel und die abweichenden Ergebnisse könnten durch diese Einflussgröße zustande kommen. Silva et al. [114] veröffentlichen jedoch keine genaueren Angaben bezüglich der Abstammung ihrer Studienteilnehmer und somit ist die Überprüfung dieser Hypothese nicht möglich.

Die zweite auffällige Studie ist Moulik et al. 2014 [82] aus Indien mit einer gepoolten OR von 2,01 (95 % CI, 1,32–3,08) im dominanten und 3,38 (95 % CI, 1,65–7,04) im rezessiven Modell. Von den insgesamt 17 asiatischen Publikationen stammen vier weitere aus Indien und können zur Gegenüberstellung herangezogen werden. Es ist anzumerken, dass die Vergleichsstudie Reddy et al. 2006 [99] im dominanten Modell ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweist, das auf eine Risikosteigerung durch das C-Allel in der indischen Bevölkerung hinweist. Somit ist die Frage zu klären, welche Faktoren diese beiden Publikationen von den drei Arbeiten ohne statische Signifikanz unterscheiden. Einerseits fällt auf, dass die indischen Studien mit 12 % bis 35,6 % den geringsten

Frauenanteil der eingeschlossenen Publikationen besitzen, wobei Moulik et al. 2014 [82] den niedrigsten und Reddy et al. 2006 [99] den höchsten Anteil aufweist. Somit ist diese Abweichung eher nicht für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich zu machen. Andererseits ist anzumerken, dass die beiden Publikationen mit statistischer Signifikanz die größte Teilnehmeranzahl von 277 und 450 Personen umfassen und somit auch kleine Effekte zuverlässiger bestimmen können. Ob dies jedoch der einzige Grund für die abweichenden Resultate ist, scheint fraglich, da auch im Rahmen der anderen Studien mindestens 185 Personen untersucht wurden.

Mit einer gepoolten OR von 1,40 (95 % CI, 1,03–1,90) im dominanten und 1,77 (95 % CI, 1,02–3,06) im rezessiven Modell zeigt allein die Subgruppenanalyse der gemischten Population einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Bei der gemischten Gruppe handelt es sich jedoch allgemein um Bewohner des amerikanischen Kontinents, weshalb sie sich relativ heterogen darstellt. Da die Einteilung in weitere Untergruppen von den einzelnen Autoren nicht einheitlich vorgenommen wurde, gestaltet es sich schwierig diese in einer Subgruppenanalyse zu untersuchen. Aus diesem Grund wäre es zukünftig sinnvoll ein einheitliches Schema anzuwenden, um eine bessere Vergleichbarkeit und detailliertere Analysen zu ermöglichen. Für die anderen ethnischen Gruppen konnte für keines der beiden Berechnungsmodelle ein statistisch signifikantes Ergebnis gefunden werden. Während jedoch das Resultat, dass der Polymorphismus rs1801131 mit keinem höheren ALL-Erkrankungsrisiko vergesellschaftet ist, bei den Kaukasiern und Asiaten durch zahlreiche Studien belegt ist, wurden lediglich in zwei Publikationen afrikanische Probanden analysiert. Folglich ist es interessant diese ethnische Gruppe in Zukunft eingehender bezüglich des ALL-Risikos zu untersuchen, um eine fundierte Aussage über die möglichen Auswirkungen des Polymorphismus rs1801131 treffen zu können.

Im Jahr 2014 wurde die aktuellste Metaanalyse von Moulik et al. [82] veröffentlicht, die sich mit dem Zusammenhang zwischen dem ALL-Erkrankungsrisiko von Kindern und dem Polymorphismus rs1801131 auseinandersetzt. Diese quantitative Analyse fasst 27 Studien zusammen und konnte weder im dominanten noch im rezessiven Modell einen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen. Jedoch zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein erhöhtes ALL-Erkrankungsrisiko bei Trägern des C-Allels in der südamerikanischen Population. Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass die eingeschlossenen Publikationen der Analyse der südamerikanischen Gruppe denen der gemischten Population der aktuellen Subgruppenanalyse sehr ähnlich sind. Folglich ist es naheliegend, dass diese Ergebnisse weitestgehend übereinstimmen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der Metaanalyse von 2014 durch die aktuelle umfangreichere quantitative Analyse bestätigt werden.

Elf Arbeiten mit erwachsenen ALL-Patienten wurden in einer separaten Analyse zusammengefasst, wobei eine statistische Signifikanz in vier Studien im dominanten und in einer im rezessiven Modell nachgewiesen werden konnte. Insgesamt war das Ergebnis aber weder im dominanten Modell mit einer OR von 0,74 (95 % CI, 0,54–1,03) noch im rezessiven Modell mit einer OR von 0,98 (95 % CI, 0,665–1,445) statistisch signifikant.

Die Publikation von Skibola et al. [115] aus dem Jahr 1999 ist hierbei hervorzuheben, da diese in beiden Modellen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs1801131 und dem Erkrankungsrisiko für ALL zeigt. Diese Arbeit stammt jedoch als einzige aus England und kann somit mit keiner Arbeit aus demselben Land verglichen werden.

Die Subgruppenanalyse fasst diese englische Studie mit zwei italienischen Untersuchungsgruppen zur kaukasischen Population zusammen, wobei hier kein statistisch signifikantes Ergebnis festgestellt werden konnte. Weiterhin zeigt die asiatische Gruppe ebenfalls keine statistische Signifikanz. Außerdem wurden bisher keine Untersuchungen bezüglich des ALL-Risikos im Zusammenhang mit dem C-Allel des Polymorphismus rs1801131 in der afrikanischen Bevölkerung veröffentlicht. Somit wäre es, wie auch bei den Kindern, durchaus notwendig mehr Daten von erwachsenen ALL-Patienten dieser ethnischen Gruppe zu erheben.

Wang et al. 2012 [126] ist die neuste Metaanalyse, die Daten von erwachsenen ALL-Patienten im Zusammenhang mit rs1801131 in einer eigenen Gruppe zusammenfasst. Im Rahmen dieser quantitativen Analyse konnte weder im dominanten noch im rezessiven Modell der gesamten Untersuchungsgruppe oder in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Zusammenhang identifiziert werden. Diese Ergebnisse werden durch die aktuelle Metaanalyse bestätigt, da auch durch die Untersuchung einer umfangreicheren Population keine statistische Signifikanz festgestellt werden konnte. Aufgrund dieser Daten ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass der Polymorphismus rs1801131 nicht mit dem ALL-Risiko im Erwachsenenalter assoziiert ist.

6.3.2 rs1801133 (C677T/Ala222Val)

Die quantitative Analyse des Zusammenhangs zwischen dem ALL-Erkrankungsrisiko und dem Polymorphismus rs1801133 umfasst 56 Publikationen mit insgesamt 59 Untersuchungsgruppen. Diese Populationen wurden weiterhin nach dem Alter ihrer ALL-Patienten eingeteilt, da nur 43 Gruppen ausschließlich Kinder einschließen, die an ALL erkrankt sind. Die Probanden der weiteren 16 Untersuchungsgruppen hingegen weisen einen höheren Altersdurchschnitt auf.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem ALL-Risiko und rs1801133 konnte im dominanten Modell (TT + CT vs. CC) in 13 von 43 eingeschlossenen Untersuchungsgruppen und im rezessiven Modell (TT vs. CT + CC) in fünf Gruppen festgestellt werden. Insgesamt deutet zwar der Großteil der signifikanten Ergebnisse einen protektiven Effekt der Genvariation an, jedoch finden sich auch vereinzelt Studien, die eine Risikoerhöhung durch das T-Allel des Polymorphismus rs1801133 belegen. Betrachtet man hingegen die gepoolte OR von 0,90 (95 % CI, 0,80–1,02) im dominanten und 0,885 (95 % CI, 0,751–1,042) im rezessiven Modell, weisen diese keine statistische Signifikanz auf. Folglich konnte in der vollständigen Zusammenschau kein Zusammenhang zwischen dem ALL-Erkrankungsrisiko und dem T-Allel von rs1801133 gezeigt werden. Im Gegensatz dazu ergab die anschließend durchgeführte Sensitivitätsanalyse mit HWE-konformen Studien sowohl im dominanten

als auch im rezessiven Modell statistisch signifikante Resultate, die auf einen protektiven Effekt des Polymorphismus im Zusammenhang mit ALL hinweisen.

Im Folgenden werden drei Publikationen näher beleuchtet, die als einzige sowohl im dominanten als auch im rezessiven Berechnungsmodell statistisch signifikante Ergebnisse zeigen.

Die älteste der drei Studien stammt aus dem Jahr 2009 von Pietrzyk et al. [96] und deutet mit einer OR von 2,24 (95 % CI, 1,76–2,85) im dominanten und 4,179 (95 % CI, 2,424–7,306) im rezessiven Modell auf eine Risikoerhöhung durch rs1801133 hin. Im Rahmen dieser Studie wurde eine polnische Population mit 1.403 Studienteilnehmern untersucht. Zum Vergleich steht lediglich eine weitere Arbeit aus Polen von Kałużna et al. [51] aus dem Jahr 2017 mit insgesamt 521 Teilnehmern zur Verfügung, die im rezessiven Modell ebenfalls eine statistisch signifikante OR von 2,05 (95 % CI, 1,105–3,715) aufweist. Es fällt auf, dass die beiden polnischen Publikationen als einzige im rezessiven Modell eine statistisch signifikante OR aufweisen, die ein erhöhtes ALL-Erkrankungsrisiko mit dem Polymorphismus rs1801133 in Verbindung bringt. Da Kałużna et al. 2017 [51] weniger Probanden untersucht können kleine Effekte zwar eventuell weniger zuverlässig identifiziert werden, jedoch deuten diese Ergebnisse eine besondere Rolle des Polymorphismus rs1801133 in Zusammenhang mit dem ALL-Risiko in Polen an. Außerdem ist anzumerken, dass die altersstandardisierte Inzidenz der Leukämie in Polen im Jahr 2018 in der Altersgruppe der 0- bis 19-Jährigen bei 4,5/100.000 lag. Mit dieser Erkrankungsinzidenz ist Polen im Vergleich zu anderen europäischen Ländern im Mittelfeld einzuordnen. Somit ist zwar die Häufigkeit des T-Allels bei ALL-Patienten in den vorliegenden Studien signifikant höher, jedoch erkranken nicht mehr Menschen als im europäischen Mittel an einer Leukämie. [32] In Zukunft ist es daher interessant, weitere Studien mit polnischen Teilnehmern durchzuführen, um diese Beobachtungen zu überprüfen.

Die asiatische Studie Xia et al. 2017 [131] aus China ist die zweite Publikation, die in beiden Berechnungsmodellen statistische Signifikanz aufweist. Da das dominante Modell eine gepoolte OR von 0,57 (95 % CI, 0,40–0,81) und das rezessive einen Wert von 0,466 (95 % CI, 0,204–0,972) ergab, spricht das Ergebnis dieser Arbeit für einen protektiven Effekt des T-Allels des Polymorphismus rs1801133 in Zusammenhang mit dem ALL-Risiko. Dieser Studie mit insgesamt 633 Teilnehmern können drei weitere Publikationen mit chinesischer Untersuchungsgruppe gegenübergestellt werden. Die aktuellste Veröffentlichung stammt von Zou et al. [144] aus dem Jahr 2017 und weist in keinem Berechnungsmodell ein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass diese Arbeit eine etwas kleinere Population von 181 Personen untersucht und dass die Teilnehmer im Gegensatz zu Xia et al. 2017 [131] nicht populationsbasiert, sondern krankenhausbasiert ausgewählt wurden. Durch diese Gegebenheiten können kleine Effekte, falls diese vorhanden sind, weniger zuverlässig gemessen werden und zusätzlich kann durch den Einschluss ausschließlich hospitalisierter Personen die Zusammensetzung der Untersuchungsgruppe beeinflusst werden. Dadurch können möglicherweise abweichende Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund einer möglichen Selektionsbias erklärt

werden. Yang et al. 2011 [136] konnte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis in Zusammenhang mit dem Polymorphismus rs1801133 und ALL im Kindesalter feststellen. Auch durch genaue Untersuchung konnte einzig der Anteil untersuchter Frauen als variierender Faktor identifiziert werden. Während Xia et al. [131] 56,2 % weibliche ALL-Patientinnen einschließen, beinhaltet die Fallgruppe von Yang et al. [136] lediglich 39,4 % weibliche Personen. Jedoch ist fraglich, ob diese Unterschiede die definitive Ursache für die unterschiedlichen Resultate darstellen oder ob weitere unbekannte Faktoren vorhanden sind. Die älteste chinesische Publikation aus dem Jahr 2010 wurde von Tong et al. [121] veröffentlicht und zeigt im Gegensatz zu den anderen Arbeiten einen statistisch signifikanten Zusammenhang im rezessiven Modell zwischen dem T-Allel des Polymorphismus rs1801133 und dem ALL-Erkrankungsrisiko. Insgesamt zeigt sich somit ein gemischtes Bild und folglich sind weitere Untersuchungen in der chinesischen Bevölkerung notwendig, um das Vorhandensein einer Assoziation zu überprüfen.

Zuletzt wird die Publikation von Carvalho et al. [17] aus dem Jahr 2020 näher beleuchtet, da diese Untersuchung einer brasilianischen Population sowohl im dominanten Modell mit einer OR von 0,29 (95 % CI, 0,16–0,51) als auch im rezessiven Modell mit einem Wert von 0,37 (95 % CI, 0,20–0,65) statistische Signifikanz aufweist. Diese Ergebnisse deuten einen protektiven Zusammenhang zwischen dem T-Allel des Polymorphismus rs1801133 und dem ALL-Erkrankungsrisiko an und werden im Folgenden mit drei weiteren Arbeiten mit brasilianischer Untersuchungsgruppe verglichen. Auffällig ist, dass zwei dieser Studien (Franco et al. 2001 [34] und Silva et al. 2013 [114]) im dominanten Modell ebenfalls einen statistisch signifikanten protektiven Zusammenhang zwischen dem T-Allel und ALL nachweisen konnten. Somit liegt der Schluss nahe, dass Träger des T-Allels brasilianischer Abstammung ein geringeres Risiko aufweisen an ALL zu erkranken als Träger des C-Allels. Lediglich eine Arbeit mit brasilianischer Untersuchungsgruppe von Zanrosso et al. [139] aus dem Jahr 2006 konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis in Zusammenhang mit dem Polymorphismus und dem ALL-Erkrankungsrisiko vorweisen. Da alle Publikationen mit brasilianischen Studienteilnehmern eine gemischte Population untersuchen, ist es umso schwieriger diese miteinander zu vergleichen. Beispielsweise zeigt Zanrosso et al. 2006 [139] zwar insgesamt keine statistische Signifikanz, jedoch weist die Gruppe der nicht-weißen ALL-Patienten einen geringeren Anteil an Trägern des T-Allels des Polymorphismus rs1801133 auf und zeigt folglich einen protektiven Effekt dieser Genvariation. Geht man davon aus, dass die Risikoreduktion durch das T-Allel vor allem bei den nicht-weißen Personen der Untersuchungsgruppe festzustellen ist, ist es interessant Carvalho et al. 2020 [17] und Zanrosso et al. 2006 [139] hinsichtlich ihrer Gruppenzusammensetzung gegenüberzustellen. Hierbei fällt auf, dass bei der gemischten Untersuchungsgruppe von Carvalho et al. [17] die nicht-weißen ALL-Patienten mit 55 % im Gegensatz zu Zanrosso et al. [139] mit 46,6 % einen höheren Anteil ausmachen. Somit sollte bei zukünftigen Untersuchungen in Brasilien ein besonderes Augenmerk auf die nicht-weißen Bevölkerung hinsichtlich ihres ALL-Risikos im Zusammenhang mit dem T-Allel des Polymorphismus

rs1801133 gelegt werden, da ein protektiver Effekt dieses Allels anzunehmen ist, welcher in weiteren Studien überprüft werden sollte.

Keine Subgruppe, die in der anschließenden Analyse untersucht wurde, zeigt im dominanten Modell einen statistisch signifikanten Wert. Im Gegensatz dazu wurde im rezessiven Modell in der asiatischen Population eine statistisch signifikante Risikoreduktion für ALL durch das T-Allel von rs1801133 mit einer gepoolten OR von 0,73 (95 % CI, 0,60–0,89) identifiziert. Außerdem konnten wie bei dem Polymorphismus rs1801131 auch bei rs1801133 nur zwei Studien eingeschlossen werden, die mit afrikanischen Probanden durchgeführt wurden. Somit wäre es auch hier erforderlich, mehr Afrikaner hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus rs1801133 und dem ALL-Erkrankungsrisiko zu untersuchen, um eine fundierte Aussage treffen zu können.

Die letzte Metaanalyse Zhang et al. 2017 [140] fasst 39 Fall-Kontroll-Studien zusammen und schließt insgesamt 17.469 Studienteilnehmer in die Analyse ein. Im Rahmen dieser quantitativen Analyse konnte im Hinblick auf das ALL-Risiko ein protektiver Effekt bei Trägern des T-Allels gegenüber denen des C-Allels des Polymorphismus rs1801133 beobachtet werden. Aus diesem Grund sehen Zhang et al. [140] in rs1801133 einen vielversprechenden Biomarker für ALL. Im Gegensatz dazu konnte in der aktuellen Metaanalyse ausschließlich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse mit HWE-konformen Studien ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und dem ALL-Risiko festgestellt werden. Somit wurde durch die Untersuchung einer größeren Population von 21.810 Studienteilnehmern das Ergebnis weder vollständig bestätigt noch widerlegt. Folglich besteht weiterhin die Möglichkeit, dass rs1801133 mit einem geringeren ALL-Erkrankungsrisiko einhergeht und deshalb sollten weiterhin Studien zu dieser Fragestellung in verschiedenen Ethnien und Altersgruppen durchgeführt werden, um diesen Zusammenhang zu überprüfen.

Patienten, die im Erwachsenenalter an ALL erkrankt sind, wurden in 16 Studien untersucht und diese in einer weiteren quantitativen Analyse zusammengefasst. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs1801133 und dem ALL-Risiko zeigt lediglich eine Publikation im dominanten Modell und vier Arbeiten im rezessiven Modell. Insgesamt ergab das dominante Modell eine gepoolte OR von 0,90 (95 % CI, 0,76–1,08) und das rezessive Modell einen Wert von 0,90 (95 % CI, 0,66–1,23) in der statistischen Auswertung und somit konnte in keinem der beiden Berechnungsmodelle statistische Signifikanz festgestellt werden. Folglich muss angenommen werden, dass keine Assoziation zwischen dem T-Allel von rs1801133 und dem ALL-Risiko im Erwachsenenalter besteht. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt diese Annahme, da auch mit ausschließlich HWE-konformen Publikationen in keinem Berechnungsmodell ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte.

Die einzige Studie, die in beiden Berechnungsmodellen statistische Signifikanz aufweist, ist Gemmati et al. 2004 [36], im Rahmen derer eine italienische Population untersucht wird. Die gepoolte OR ergab im dominanten Modell einen Wert von 0,52 (95 % CI, 0,32–0,84) und 0,35 (95 % CI, 0,14–0,75) im

rezessiven Modell, weshalb von einem protektiven Zusammenhang zwischen dem T-Allel von rs1801133 und dem ALL-Erkrankungsrisiko im Erwachsenenalter auszugehen ist. Zwei weitere Publikationen wurden zur gleichen Fragestellung mit italienischen adulten Studienteilnehmern veröffentlicht. Chiusolo et al. 2004 [20] wurde im selben Jahr publiziert und beschreibt eine statistisch signifikante ALL-Risikoreduktion durch das T-Allel des Polymorphismus rs1801133 in der untersuchten italienischen Population. Dieses Ergebnis weicht von den Resultaten der aktuellen Metaanalyse ab, die keine statistische Signifikanz zeigt, da bei der Berechnung der OR noch weitere Faktoren einkalkuliert und das Endergebnis entsprechend angepasst wurde. Folglich ist es wahrscheinlich, dass der Polymorphismus rs1801133 in der italienischen Bevölkerung erst im Zusammenspiel mit anderen Einflussgrößen protektiv wirkt. In Zukunft ist es daher notwendig Wechselwirkungen verschiedener Polymorphismen und anderer Faktoren weiter zu untersuchen und diese in zukünftigen Analysen zu berücksichtigen, um ein vollständiges Bild zu erhalten. Im Jahr 2009 wurde von Gemmati et al. [37] eine weitere Studie mit italienischen Probanden durchgeführt, um die Frage zu beantworten, ob Träger des T-Allels von rs1801133 ein geringeres ALL-Erkrankungsrisiko aufweisen. Im rezessiven Modell zeigt sich mit einer OR von 0,56 (95 % CI, 0,34–0,91) ein statistisch signifikanter protektiver Effekt, während das Ergebnis des dominanten Modells keine statistische Signifikanz aufweist. Auch durch eingehende Betrachtung konnte kein definitiver Auslöser für die variablen Ergebnisse identifiziert werden, wodurch die Annahme weiter gestützt wird, dass noch andere endogene oder exogene Faktoren und Interaktionen die Auswirkung des Polymorphismus rs1801133 beeinflussen.

Auch mit den Studien, die ALL-Patienten im Erwachsenenalter im Zusammenhang mit rs1801133 untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Lediglich bei der kaukasischen Population konnte im dominanten Modell eine statistisch signifikante OR von 0,78 (95 % CI, 0,62–0,98) erhoben werden, weshalb eine Risikoreduktion durch das T-Allel von rs1801133 in dieser Bevölkerungsgruppe anzunehmen ist. Zur Sicherung dieses Ergebnisses sollten jedoch weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um den Effekt in einer größeren Gruppe erwachsener Probanden zu verifizieren.

Es ist außerdem interessant, dass die Resultate der Subgruppenanalyse im Erwachsenenalter deutlich von denen der Untersuchung im Kindesalter mit ALL abweichen. Bei den Kindern konnte nämlich ausschließlich bei den Asiaten ein statistisch signifikanter protektiver Effekt festgestellt werden, wohingegen im Erwachsenenalter allein die kaukasische Population einen solchen Zusammenhang aufweist. Folglich zeigen Träger des T-Allels je nach Ethnie ein geringeres ALL-Erkrankungsrisiko in unterschiedlichem Erkrankungsalter. Somit sollten in zukünftigen Analysen unterschiedliche Altersgruppen nach Herkunft getrennt untersucht werden, um derartige Abweichungen aufzudecken.

Die letzte quantitative Analyse, die sich mit dem ALL-Erkrankungsrisiko im Zusammenhang mit rs1801133 bei Erwachsenen beschäftigt, wurde von Li et al. [67] im Jahr 2015 veröffentlicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden neun Studien zusammengefasst und analysiert, wobei kein statistisch

signifikantes Ergebnis festgestellt werden konnte. Dieses Resultat deckt sich mit den Feststellungen der aktuellen Metaanalyse, die ebenfalls keine statistische Signifikanz aufweist. Demnach lässt sich schlussfolgern, dass der Polymorphismus rs1801133 im Allgemeinen keinen messbaren Effekt auf das ALL-Erkrankungsrisiko im Erwachsenenalter besitzt und dies nun durch wiederholte Analysen bestätigt wurde.

6.4 *SLC19A1*

Auf dem langen Arm des Chromosom 21 befindet sich das Gen *SLC19A1*, das für den RFC1 codiert, der unter anderem Folsäure und Antifolate in die Zelle transportiert. Einerseits wird angenommen, dass die Aktivität dieses Transporters direkten Einfluss auf die Wirkung von Antifolaten wie Methotrexat hat, das in der Leukämietherapie eingesetzt wird. [78] Andererseits beeinflusst die Funktionalität des Transporters RFC1 direkt den Folsäurespiegel und -zyklus. Ist zu wenig Folat als Coenzym beispielsweise im Rahmen der DNA-Synthese vorhanden, wird diese gestört und es kann in der Folge zur Instabilität der DNA und zur Entstehung maligner Erkrankungen kommen. [45]

Durch die Veränderung, die mit dem Polymorphismus rs1051266 (G80A) auf dem *SLC19A1*-Gen einhergeht, wird auf Position 27 die Aminosäure Arginin gegen Histidin ausgetauscht [129]. Diese Genveränderung wird mit einer reduzierten Aktivität des RFC1 assoziiert und deshalb wird vermutet, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und dem ALL-Risiko besteht [60]. Diese Annahme wurde im Rahmen einiger Fall-Kontroll-Studien untersucht.

6.4.1 rs1051266 (G80A/Arg27His)

Elf Publikationen untersuchen den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs1051266 und dem ALL-Risiko. Diese wurden näher betrachtet und in einer Metaanalyse zusammengefasst. Vier der elf Untersuchungsgruppen mit Kindern als Probanden zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem A-Allel des Polymorphismus rs1051266 und dem ALL-Erkrankungsrisiko mit einer gepoolten OR von 1,26 (95 % CI, 1,01–1,57) im dominanten (AA + GA vs. GG) Modell. Das rezessive Modell (AA vs. GA + GG) hingegen weist nur in zwei Studien statistische Signifikanz auf und ergibt insgesamt eine nicht signifikante OR von 1,10 (95 % CI, 0,88–1,38). In beiden Modellen zeigen die Forest-Plots ein homogenes Bild und es ist festzustellen, dass die meisten Publikationen eine OR > 1 aufweisen. Somit ist durch die Anwesenheit des A-Allels eher eine Risikosteigerung zu erwarten. Im Rahmen der anschließenden Sensitivitätsanalyse konnte der erste Eindruck jedoch nicht bestätigt werden, da die Analyse von ausschließlich HWE-konformen Studien in beiden Modellen keine statistische Signifikanz besitzt. Im Gegensatz dazu zeigt das Hinzufügen einer Gruppe mit erwachsenen ALL-Patienten keine großen Auswirkungen auf das ursprüngliche Resultat. Folglich zeigt das dominante Modell ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt.

Trotz der homogenen Anordnung der Arbeiten im Forest-Plot fällt auf, dass die Publikation Gómez-Gómez et al. 2019 [39], die eine gemischte Population in Mexiko untersucht, mit einer OR von 3,86 (95 % CI, 1,63–9,35) im dominanten Modell den größten Zusammenhang aufweist. Zum Vergleich steht keine weitere Arbeit mit mexikanischen Teilnehmern zur Verfügung. Somit konnten lediglich die Unterschiede zu den Ergebnissen zweier anderer Studien mit gemischten Untersuchungsgruppen analysiert werden. Die erste Arbeit, Metayer et al. 2011 [79], untersucht eine gemischte Population in den USA und zeigt in keinem der beiden Modelle statistische Signifikanz. Diese Unterschiede können einerseits darin begründet sein, dass die ethnische Zusammensetzung nicht gleich verteilt ist. Andererseits könnte die Art der Datenerhebung eine Rolle spielen, da Gómez-Gómez et al. [39] nur Fälle aus einem bestimmten mexikanischen Krankenhaus einschließen und Metayer et al. [79] die Studienteilnehmer populationsbasiert auswählen. Die andere Vergleichsstudie Silva et al. 2013 [114] berichtet über eine brasilianische Population, deren Kontrollgruppe das HWE nicht erfüllt und somit nicht als repräsentativ anzusehen ist.

In der Subgruppenanalyse zeigt einzig die kaukasische Gruppe im dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer OR von 1,35 (95 % CI, 1,10–1,65). Es fällt jedoch auf, dass von den vier Studien, die Kaukasier untersuchen, nur de Jonge et al. 2009 [24] einen statistisch signifikanten Zusammenhang von rs1051266 und dem ALL-Risiko aufweist. Da diese Publikation, die einzige aus den Niederlanden darstellt, ist kein direkter Vergleich mit Studien aus demselben Land möglich. Außerdem ist anzumerken, dass keine Arbeit mit afrikanischen Probanden identifiziert werden konnte und somit keine Aussage über den Zusammenhang des A-Allels des Polymorphismus rs1051266 und des ALL-Erkrankungsrisikos dieser ethnischen Gruppe möglich ist.

Die aktuellste Metaanalyse von Forat-Yazdi et al. [33] schließt Studien bis Februar 2016 ein, die den Polymorphismus rs1051266 bezüglich des ALL-Erkrankungsrisikos untersucht. Diese quantitative Analyse identifizierte kein statistisch signifikantes Ergebnis, das nun teilweise durch die Ergänzung weiterer Publikationen in der aktuellen Metaanalyse bestätigt wurde. Jedoch unterscheiden sich die Resultate der Subgruppenanalysen, da Forat-Yazdi et al. [33] im Gegensatz zur aktuellen Metaanalyse weder für Kaukasier noch für die asiatische Gruppe eine statistische Signifikanz feststellen. Dies ist interessant, da die aktuellste Studie mit kaukasischer Untersuchungsgruppe bereits 2014 veröffentlicht wurde. Vermutlich liegt der Grund für diese Abweichung in der unterschiedlichen Zuordnung der Gruppen zu den Ethnien. Forat-Yazdi et al. [33] ordnen nord- und südamerikanische Publikationen den Kaukasiern zu, wobei diese Arbeiten in der aktuellen Analyse in der gemischten Gruppe zusammengefasst werden. In Zukunft werden weitere Studien mit kaukasischen Probanden nötig sein, um die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem ALL-Risiko der Kaukasier und dem Polymorphismus rs1051266 eindeutig zu beantworten. Des Weiteren wäre es notwendig Daten von afrikanischen Probanden zu erheben, um Informationen über die möglichen Auswirkungen desselben Polymorphismus auf das ALL-Erkrankungsrisiko dieser ethnischen Gruppe zu gewinnen.

6.5 Einschränkungen der Metaanalyse

Diese quantitative Analyse weist einige limitierende Faktoren auf, die im Folgenden zusammengefasst und erläutert werden. Einerseits wurde die Literaturrecherche und quantitative Analyse von einer Einzelperson durchgeführt und folglich besteht aufgrund einer fehlenden Kontrollperson trotz großer Sorgfalt die Möglichkeit, dass einzelne Publikationen übersehen wurden. Andererseits wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die in englischer oder deutscher Sprache verfügbar sind und deren originale Daten veröffentlicht wurden. Es ist schwer einzuschätzen in welchem Maße die Anwendung dieser Kriterien die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst hat.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass zwar von vielen aber nicht von allen Publikationen Daten bezüglich des Geschlechts und Durchschnittsalters der Fall- und Kontrollgruppen extrahiert werden konnten. Außerdem wurden von den Autoren nur vereinzelt Angaben zu Umwelteinflüssen gemacht, die jedoch kein einheitliches Schema aufweisen, wodurch eine Einteilung anhand dieser Faktoren nicht möglich ist. Inwiefern diese Gegebenheiten das ALL-Erkrankungsrisiko verändern ist weiterhin nicht abschließend geklärt.

Zusätzlich besteht zwar bei den meisten Analysen der Polymorphismen aufgrund der Ergebnisse der Egger-Tests und der Funnel-Plots kein Verdacht auf einen Publikationsbias, jedoch ist die Möglichkeit auch nicht vollständig widerlegt. Folglich ist es denkbar, dass Studien mit identischer Fragestellung aufgrund ihrer Ergebnisse nicht publiziert und somit relevante Daten der Analyse vorenthalten wurden.

Eine weitere Einschränkung könnte darin bestehen, dass im Rahmen dieser Metaanalyse ausschließlich das dominante und rezessive Modell berechnet und untersucht wurde. Andere Modelle, die möglicherweise abweichende Resultate aufweisen, wurden nicht angefertigt und analysiert. Aus diesem Grund kann keine Aussage über deren Ergebnisse getroffen werden.

6.6 Schlussfolgerung

Abschließend sind die Ergebnisse der Metaanalyse der sechs Polymorphismen in Tabelle 21 zur Übersicht zusammengefasst. Dort sind die ORs des dominanten und des rezessiven Modells der Gesamt-, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse aufgeführt. Ergebnisse, die statistisch signifikant sind, sind farblich gekennzeichnet, je nachdem ob ein protektiver Effekt (grün) oder eine Steigerung des ALL-Risikos (rot) durch den entsprechenden Polymorphismus zu erwarten ist. Zusätzlich wurden alle erhobenen Genotypenverteilungen im Anhang für *IKZF1* in Tabelle 22 und Tabelle 23, für *CEBPE* in Tabelle 24, für *MTHFR* in Tabelle 25 und Tabelle 26 und für *SLC19A1* in Tabelle 27 zusammengetragen, um mehr Transparenz und einen vollständigen Überblick zu ermöglichen.

Gen/SNP	Dominantes Modell OR (95 % CI)		Rezessives Modell OR (95 % CI)	Kriterium Sensitivitätsanalyse/ Subgruppenanalyse	Dominantes Modell OR (95 % CI)	Rezessives Modell OR (95 % CI)	
<i>IKZF1/</i> rs4132601	1,61 (1,41–1,84)		1,87 (1,67–2,10)	HWE	1,56 (1,36–1,79)	1,95 (1,73–2,20)	
				+ MAF	1,59 (1,40–1,74)	1,91 (1,75–2,08)	
				+ Erwachsene	1,57 (1,42–1,74)	1,90 (1,75–2,07)	
				Ethnien	Kaukasier	1,73 (1,50–2,00)	1,94 (1,70–2,21)
					Asiaten	1,35 (0,98–1,87)	1,64 (1,17–2,30)
					Afrikaner	2,06 (0,89–4,80)	2,96 (1,64–5,32)
gemischt	1,43 (0,92–2,22)	1,23 (0,49–3,10)					
<i>IKZF1/</i> rs11978267	1,36 (1,14–1,62)		1,87 (1,56–2,23)	HWE	1,35 (1,09–1,66)	1,85 (1,50–2,27)	
				+ MAF	1,41 (1,26–1,58)	1,82 (1,62–2,03)	
				+ Erwachsene	1,42 (1,27–1,58)	1,81 (1,62–2,02)	
				Ethnien	Kaukasier	1,56 (1,23–1,97)	2,11 (1,7–2,62)
					Asiaten	1,16 (0,82–1,64)	1,06 (0,64–1,73)
					Afrikaner	1,43 (0,81–2,55)	1,98 (0,73–5,89)
gemischt	1,09 (0,86–1,38)	1,30 (0,86–1,98)					
<i>CEBPE/</i> rs2239633	0,82 (0,69–0,96)		0,81 (0,68–0,97)	HWE	0,84 (0,75–0,94)	0,82 (0,75–0,90)	
				+ MAF	0,80 (0,71–0,92)	0,80 (0,69–0,91)	
				+ Erwachsene	0,80 (0,71–0,91)	0,79 (0,69–0,89)	
				Ethnien	Kaukasier	0,79 (0,69–0,90)	0,77 (0,68–0,87)
					Asiaten	1,02 (0,86–1,22)	1,18 (0,92–1,50)
gemischt	0,61 (0,28–1,33)	0,63 (0,29–1,35)					
<i>MTHFR/</i> rs1801131/ A1298C/ Glu429Ala	Kinder	1,06 (0,96–1,17)	1,10 (0,94–1,28)	HWE	1,06 (0,95–1,18)	1,07 (0,92–1,25)	
				Ethnien	Kaukasier	1,00 (0,90–1,11)	0,95 (0,79–1,15)
					Asiaten	1,09 (0,92–1,30)	1,17 (0,91–1,50)
					Afrikaner	0,62 (0,30–1,31)	0,91 (0,43–1,92)
	gemischt	1,40 (1,03–1,90)	1,77 (1,02–3,06)				
	Erwachsene	0,74 (0,55–1,01)	1,124 (0,790–1,599)	Ethnien	Kaukasier	0,82 (0,43–1,59)	0,848 (0,308–2,337)
					Asiaten	0,70 (0,55–1,01)	1,39 (0,85–2,25)
Kombination	1,00 (0,91–1,11)	1,112 (0,966–1,281)					
<i>MTHFR/</i> rs1801133/ C677T/ Ala222Val	Kinder	0,90 (0,80–1,02)	0,885 (0,751–1,042)	HWE	0,87 (0,78–0,97)	0,85 (0,74–0,97)	
				Ethnien	Kaukasier	0,95 (0,80–1,12)	1,04 (0,83–1,30)
					Asiaten	0,90 (0,75–1,08)	0,73 (0,60–0,89)
					Afrikaner	1,31 (0,91–1,89)	1,60 (0,76–3,39)
	gemischt	0,67 (0,42–1,06)	0,74 (0,44–1,25)				
	Erwachsene	0,90 (0,76–1,08)	0,90 (0,66–1,23)	Ethnien	HWE	0,89 (0,77–1,03)	0,92 (0,64–1,33)
					Kaukasier	0,78 (0,62–0,98)	0,74 (0,47–1,16)
Asiaten	1,02 (0,81–1,28)	1,06 (0,69–1,62)					
Kombination	0,90 (0,81–1,00)	0,884 (0,765–1,021)					
<i>SLC19A1/</i> rs1051266/ G80A/ Arg27His	1,26 (1,01–1,57)		1,10 (0,88–1,38)	HWE	1,21 (0,97–1,52)	1,02 (0,88–1,18)	
				+ Erwachsene	1,26 (1,03–1,54)	1,17 (0,93–1,46)	
				Ethnien	Kaukasier	1,37 (1,11–1,68)	1,12 (0,65–1,95)
					Asiaten	1,03 (0,72–1,48)	1,06 (0,80–1,41)
					gemischt	1,62 (0,88–2,97)	1,18 (0,66–2,12)

Tabelle 21: Übersicht über die Ergebnisse der Metaanalyse; SNP = Einzelnukleotid-Polymorphismus; OR = Odds Ratio; MAF = „minor allele frequency“; CI = Konfidenzintervall; HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium; Markierungen: grün = protektiv, rot = erhöhtes ALL-Risiko

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse dieser aktuellen Metaanalyse darauf hindeuten, dass Träger des G-Allels des Polymorphismus rs4132601 und rs11978267 des *IKZF1*-Gens ein statistisch signifikant höheres Risiko aufweisen an ALL zu erkranken. Die Subgruppenanalyse zu den beiden Polymorphismen zeigt außerdem, dass diese Assoziation vor allem für die kaukasische Bevölkerung gilt. In Zukunft können diese beiden Genveränderungen unter Umständen zur Erstellung eines genetischen Risikoprofils beitragen und gezielte Früherkennungsmaßnahmen ermöglichen.

Im Gegensatz dazu zeigen die Berechnungen zum Polymorphismus rs2239633 des *CEBPE*-Gens einen statistisch signifikanten protektiven Effekt des A-Allels bezüglich des ALL-Erkrankungsrisikos. Jedoch bleibt wie auch bei *IKZF1* die Auswirkung von rs2239633 bei der Subgruppenanalyse lediglich bei den Kaukasiern erhalten. Abschließend ist zu beachten, dass bei dieser Analyse ein Publikationsbias nicht sicher ausgeschlossen werden kann und somit die Durchführung weiterer Studien mit derselben Fragestellung notwendig ist, um die Risikoreduktion durch den Polymorphismus zu bestätigen.

Die Polymorphismen im *MTHFR*-Gen rs1801131 und rs1801133 und im *SLC19A1*-Gen rs1051266 zeigen zwar vereinzelt in der Sensitivitätsanalyse oder in einzelnen Modellen ein statistisch signifikantes Ergebnis, jedoch keine eindeutige Assoziation zwischen den jeweiligen Genveränderungen und dem ALL-Risiko. Aufgrund der zahlreichen Studien zu den Polymorphismen auf dem *MTHFR*-Gen ist zwar davon auszugehen, dass eine Assoziation mit großer Wahrscheinlichkeit entdeckt worden wäre, jedoch sind zu einigen Subgruppen nur wenige Arbeiten vorhanden. Folglich sollten diese wenig untersuchten Populationen verstärkt untersucht werden, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten. Im Vergleich dazu sind zu rs1051266 insgesamt wenig Publikationen vorhanden, wodurch eine einzelne größere Studie das Ergebnis verändern könnte. Somit sind mehr Analysen notwendig, um fundierte Angaben zum ALL-Risiko im Zusammenhang mit diesem Polymorphismus zu ermöglichen.

7 Anhang

Studie		Fallgruppe				Kontrollgruppe			
		Gesamt	TT	TG	GG	Gesamt	TT	TG	GG
Papaemmanuil et al. 2009 [90]	a	459	172	205	82	1438	751	564	123
	b	365	129	191	45	960	533	358	69
Prasad et al. 2010 [97]	a	1189	471	552	166	1501	811	574	116
	b	188	60	96	32	360	206	133	21
Vijayakrishnan et al. 2010 [124]		172	122	49	1	182	145	36	1
Pastorczak et al. 2011 [91]		389	178	165	46	715	389	270	56
Lautner-Csorba et al. 2012 [64]		543	246	229	68	529	307	181	41
Wang et al. 2013 [128]		568	415	141	12	672	504	159	9
Evans et al. 2014 [30]		204	95	84	25	612	311	260	41
Lin et al. 2014 [69]		45	39	6	0	80	61	19	0
Kennedy et al. 2015 [56]		161	76	68	16	226	141	56	29
Rudant et al. 2015 [103]		434	175	202	57	415	211	167	37
Bahari et al. 2016 [6]		110	23	59	28	120	52	45	23
Bhandari et al. 2016 [11]		162	69	67	26	150	78	61	11
Kreile et al. 2016 [63]		76	36	32	8	121	70	44	7
Al-Absi et al. 2017 [2]		136	51	53	32	153	62	65	26
Lopes et al. 2017 [72]		246	120	98	28	467	246	192	29
Mahjoub et al. 2019 [76]		170	73	73	24	150	77	67	6
Tayel et al. 2019 [116]		90	15	48	27	80	32	36	12
Ellinghaus et al. 2012 [28]	a	419	MAF=0,34			474	MAF=0,28		
			183	188	48		246	191	37
	b	406	MAF=0,35			1682	MAF=0,27		
			171	185	50		896	663	123
	c	287	MAF=0,34			579	MAF=0,26		
			125	129	33		317	223	39
Xu et al. 2015 [133]		1773	MAF=0,378			10441	MAF=0,268		
			686	834	253		5594	4097	750
Urayama et al. 2018 [123]		527	MAF=0,091			3882	MAF=0,092		
			436	87	4		3200	649	33
Peyrouze et al. 2012 [95]		76	MAF=0,36			180	MAF=0,3		
			31	35	10		88	76	16
Burmeister et al. 2014 [15]		227	86	111	30	1501	811	574	116

Tabelle 22: Übersicht der Genotypenverteilung zu IKZF1 – rs4132601; rot = HWE verletzt, grün = Erwachsene

Studie		Fallgruppe				Kontrollgruppe			
		Gesamt	AA	AG	GG	Gesamt	AA	AG	GG
Treviño et al. 2009 [122]		274	102	130	42	17958	9570	7079	1309
Lautner-Csorba et al. 2012 [64]		543	248	230	65	529	308	181	40
Linabery et al. 2013 [70]		574	224	228	90	384	204	152	28
Ross et al. 2013 [102]		96	53	31	12	384	204	152	28
Emerenciano et al. 2014 [29]		154	80	62	12	490	271	182	37
Bahari et al. 2016 [6]		110	57	53	0	120	70	50	0
Al-Absi et al. 2017 [2]		136	56	45	35	153	65	61	27
Lopes et al. 2017 [72]		246	133	87	26	467	258	175	34
Mahjoub et al. 2019 [76]		170	128	27	15	150	122	21	7
Ellinghaus et al. 2012 [28]	a	419	MAF=0,35			474	MAF=0,29		
			177	191	51		239	195	40

Ellinghaus et al. 2012 [28]	b	406	MAF=0,34			1682	MAF=0,27		
			177	182	47		896	663	123
	c	287	MAF=0,33			579	MAF=0,25		
			129	127	31		326	217	36
Orsi et al. 2012 [89]		361	MAF=0,36			1542	MAF=0,27		
			148	166	47		822	608	112
Xu et al. 2013 [132]	a	972	MAF=0,39			1386	MAF=0,28		
			362	462	148		718	559	109
	b	89	MAF=0,27			1363	MAF=0,19		
			47	35	7		894	420	49
	c	305	MAF=0,31			1008	MAF=0,26		
			145	131	29		552	388	68
Urayama et al. 2018 [123]		527	MAF=0,092			3882	MAF=0,097		
			435	88	4		3165	680	37
Peyrouze et al. 2012 [95]		76	MAF=0,35			3000	MAF=0,28		
			32	35	9		1555	1210	235

Tabelle 23: Übersicht der Genotypenverteilung zu IKZF1 – rs11978267; rot = HWE verletzt, grün = Erwachsene

Studie		Fallgruppe				Kontrollgruppe			
		Gesamt	GG	GA	AA	Gesamt	GG	GA	AA
Papaemmanuil et al. 2009 [90]	a	459	170	219	70	1435	381	722	332
	b	365	134	164	67	960	267	488	205
Prasad et al. 2010 [97]	a	1193	437	559	197	1510	430	773	307
	b	183	62	95	26	352	105	183	64
Vijayakrishnan et al. 2010 [124]		172	93	68	11	182	95	78	9
Pastorczyk et al. 2011 [91]		388	119	176	93	711	207	344	160
Lautner-Csorba et al. 2012 [64]		543	173	278	92	529	152	256	121
Orsi et al. 2012 [89]		361	112	188	61	1542	432	755	355
Ross et al. 2013 [102]		85	23	43	19	363	108	165	90
Wang et al. 2013 [128]		568	245	253	70	672	309	281	82
Emerenciano et al. 2014 [29]		160	71	68	21	483	220	201	62
Kennedy et al. 2015 [56]		159	68	68	23	228	118	74	36
Bekker-Méndez et al. 2016 [9]		285	122	128	35	476	167	245	64
Bhandari et al. 2016 [11]		162	76	65	21	150	64	69	17
Kreile et al. 2016 [63]		76	25	38	13	121	46	52	23
Al-Absi et al. 2017 [2]		136	10	46	80	153	9	70	74
Carvalho et al. 2019 [17]		121	54	47	20	154	12	61	81
Ellinghaus et al. 2012 [28]	a	419	MAF=0,42			474	MAF=0,48		
			141	204	74		128	237	109
	b	406	MAF=0,41			1682	MAF=0,5		
			142	196	68		421	841	420
	c	287	MAF=0,38			579	MAF=0,43		
			110	135	42		188	284	107
Urayama et al. 2018 [123]		527	MAF=0,452			3882	MAF=0,467		
			158	261	108		1103	1932	847
Peyrouze et al. 2012 [95]		76	MAF=0,41			180	MAF=0,48		
			26	37	13		49	90	41
Burmeister et al. 2014 [15]		227	72	122	33	1510	430	773	307

Tabelle 24: Übersicht der Genotypenverteilung zu CEBPE – rs2239633; rot = HWE verletzt, grün = Erwachsene

Studie	Fallgruppe				Kontrollgruppe				
	Gesamt	GG	GA	AA	Gesamt	GG	GA	AA	
Franco et al. 2001 [34]	71	36	30	5	71	41	28	2	
Krajinovic et al. 2004 [61]	270	151	107	12	300	150	119	31	
Oliveira et al. 2005 [87]	103	36	58	9	111	54	48	9	
Schnakenberg et al.2005 [109]	443	194	204	45	379	153	174	52	
Thirumaran et al. 2005 [118]	445	198	195	52	1453	660	644	149	
Kim et al. 2006 [58]	62	38	23	1	100	77	21	2	
Reddy et al. 2006 [99]	135	41	83	11	142	65	68	9	
Zanrosso et al. 2006 [139]	168	83	74	11	199	111	76	12	
Kamel et al. 2007 [52]	88	58	22	8	310	141	140	29	
Petra et al. 2007 [94]	68	27	32	9	258	129	97	32	
Alcasabas et al. 2008 [3]	188	56	94	38	394	160	178	56	
de Jonge et al. 2009 [24]	245	110	100	35	487	229	213	45	
Lightfoot et al.2010 [68]	786	408	305	73	759	350	332	77	
Sadananda et al. 2010 [105]	86	20	51	15	99	28	55	16	
Tong et al. 2010 [121]	361	256	90	15	508	342	142	24	
Yeoh et al. 2010 [137]	a	318	174	121	23	344	211	115	18
	b	208	85	97	26	323	157	130	36
Atashrazm et al. 2011 [5]	103	31	60	12	160	50	90	20	
Chan et al. 2011 [18]	185	99	73	13	177	82	75	20	
Karathanasis et al. 2011 [53]	35	14	17	4	48	22	22	4	
Metayer et al. 2011 [79]	375	190	159	26	446	238	184	24	
te Winkel et al. 2011 [117]	82	41	31	10	148	63	69	16	
Yang et al. 2011 [136]	a	231	167	61	3	367	254	106	7
Amigou et al. 2012 [4]	406	182	179	45	441	208	188	45	
Nikbakht et al. 2012 [85]	125	52	65	8	100	40	49	11	
Lautner-Csorba et al. 2013 [65]	543	265	229	49	529	265	213	51	
Silva et al. 2013 [114]	136	55	53	28	248	147	82	19	
Kreile et al. 2014 [62]	68	35	28	5	102	46	43	13	
Moulik et al. 2014 [82]	150	53	73	24	300	157	127	16	
Sazawal et al. 2014 [106]	a	151	57	72	22	97	36	51	10
Bellampalli et al. 2015 [10]	a	129	46	60	23	191	64	92	35
Milne et al. 2015 [80]	391	195	169	27	508	264	192	52	
Mosaad et al. 2015 [81]	100	58	40	2	100	56	41	3	
Pei et al. 2015 [93]	266	168	86	12	266	171	85	10	
Bahari et al. 2016 [7]	100	21	42	37	120	18	83	19	
Kałużna et al. 2017 [51]	117	47	55	15	404	172	194	38	
Xia et al. 2017 [131]	210	138	64	8	423	219	174	30	
Zou et al. 2017 [144]	79	47	31	1	102	61	39	2	
Skibola et al. 1999 [115]	69	45	23	1	114	49	54	11	
Chiusolo et al. 2004 [20]	174	92	73	9	110	56	49	5	
Gemmati et al. 2004 [36]	114	47	55	12	257	126	110	21	
Hur et al. 2006 [47]	89	64	23	2	200	116	78	6	
Oh et al. 2007 [86]	107	72	33	2	427	293	126	8	
Kim et al. 2009 [57]	106	67	38	1	1700	1147	500	53	
Lv et al. 2010 [74]	127	86	36	5	182	111	67	4	
Yang et al. 2011 [136]	b	130	85	41	4	367	254	106	7
Sazawal et al. 2014 [106]	b	33	22	6	5	58	14	35	9
Bellampalli et al. 2015 [10]	b	74	25	30	19	55	14	34	7
Liu et al. 2016 [71]	59	44	12	3	60	32	27	1	

Tabelle 25: Übersicht der Genotypenverteilung zu MTHFR – rs1801131; rot = HWE verletzt, grün = Erwachsene

Studie	Fallgruppe				Kontrollgruppe				
	Gesamt	GG	GA	AA	Gesamt	GG	GA	AA	
Franco et al. 2001 [34]	70	36	28	6	71	22	36	13	
Balta et al. 2003 [8]	142	71	60	11	185	90	87	8	
Krajinovic et al. 2004 [61]	270	112	127	31	300	126	128	46	
Oliveira et al. 2005 [87]	103	48	50	5	111	45	57	9	
Schnakenberg et al. 2005 [109]	443	195	201	47	379	184	152	43	
Thirumaran et al. 2005 [118]	453	199	195	59	1448	600	681	167	
Chatzidakis et al. 2006 [19]	52	31	18	3	88	32	47	9	
Kim et al. 2006 [58]	66	17	38	11	100	24	55	21	
Reddy et al. 2006 [99]	135	51	77	7	142	79	58	5	
Zanrosso et al. 2006 [139]	165	96	56	13	198	96	82	20	
Kamel et al. 2007[52]	88	39	42	7	311	156	135	20	
Petra et al. 2007 [94]	68	30	33	5	258	112	110	36	
Alcasabas et al. 2008 [3]	189	145	41	3	394	322	66	6	
de Jonge et al. 2009 [24]	245	130	93	22	496	219	223	54	
Pietrzyk et al. 2009 [96]	403	165	199	39	1000	608	367	25	
Damjanovic et al. 2010 [22]	78	45	28	5	412	163	190	59	
Lightfoot et al. 2010 [68]	805	374	341	90	760	359	317	84	
Sadananda et al. 2010 [105]	86	73	13	0	99	85	14	0	
Tong et al. 2010 [121]	361	135	192	34	508	173	257	78	
Yeoh et al. 2010 [137]	318	184	111	23	345	163	150	32	
Atashrazm et al. 2011 [5]	103	67	34	2	160	101	47	12	
Chan et al. 2011 [18]	185	140	43	2	177	122	51	4	
Karathanasis et al. 2011 [53]	35	17	13	5	48	18	24	6	
Metayer et al. 2011 [79]	375	169	159	47	446	186	214	46	
te Winkel et al. 2011 [117]	83	43	35	5	147	64	73	10	
Yang et al. 2011 [136]	a	231	54	101	76	367	84	168	115
Amigou et al. 2012 [4]	434	172	208	54	427	178	193	56	
Nikbakht et al. 2012 [85]	125	54	62	9	100	40	49	11	
Lautner-Csorba et al. 2013 [65]	543	216	251	76	529	215	246	68	
Silva et al. 2013 [114]	144	82	53	9	224	95	108	21	
Kreile et al. 2014 [62]	68	32	31	5	102	48	44	10	
Moulik et al. 2014 [82]	150	113	35	2	300	192	92	16	
Sazawal et al. 2014 [106]	a	151	94	49	8	97	63	30	4
Bellampalli et al. 2015 [10]	a	129	107	21	1	191	156	31	4
Milne et al. 2015 [80]	390	166	181	43	525	244	221	60	
Mosaad et al. 2015 [81]	100	53	39	8	100	61	36	3	
Pei et al. 2015 [93]	266	169	83	14	266	134	109	23	
Bahari et al. 2016 [7]	100	64	36	0	120	92	27	1	
Kałużna et al. 2017 [51]	117	54	41	22	404	178	185	41	
Xia et al. 2017 [131]	210	134	66	10	423	212	170	41	
Zou et al. 2017 [144]	79	35	36	8	102	45	45	12	
Gómez-Gómez et al. 2019 [39]	60	5	43	12	60	17	36	7	
Carvalho et al. 2020 [17]	121	55	42	24	151	29	61	61	
Skibola et al. 1999 [115]	69	35	29	5	114	61	39	14	
Deligezer et al. 2003 [26]	62	27	31	4	161	74	73	14	
Chiusolo et al. 2004 [20]	174	65	71	38	110	35	55	20	
Gemmati et al. 2004 [36]	114	52	53	9	257	78	128	51	
Hur et al. 2006 [47]	89	30	44	15	200	80	80	40	
Timuragaoglu et al. 2006 [120]	33	12	12	9	82	36	36	10	
Bolufier et al. 2007 [12]	117	49	53	15	331	106	160	65	

Oh et al. 2007 [86]		118	49	55	14	427	138	229	60
Gemmati et al. 2009 [37]		245	89	122	34	245	70	120	55
Kim et al. 2009 [57]		107	29	51	27	1700	540	863	297
Lv et al. 2010 [74]		127	38	65	24	182	72	83	27
Yang et al. 2011 [136]	b	130	31	79	20	367	84	168	115
Hussain et al. 2012 [48]		81	59	13	9	251	180	61	10
Sazawal et al. 2014 [106]	b	33	25	6	2	58	33	22	3
Bellampalli et al. 2015 [10]	b	74	59	13	2	55	46	8	1
Liu et al. 2016 [71]		59	23	24	12	60	23	25	12

Tabelle 26: Übersicht der Genotypenverteilung zu MTHFR – rs1801133; rot = HWE verletzt, grün = Erwachsene

Studie	Fallgruppe				Kontrollgruppe				
	Gesamt	GG	GA	AA	Gesamt	GG	GA	AA	
Whetstone et al. 2001 [129]	54	10	24	20	51	9	25	17	
Gast et al. 2007 [35]	455	125	251	79	542	178	256	108	
de Jonge et al. 2009 [24]	241	69	120	52	495	186	241	68	
Yeoh et al. 2010 [137]	210	62	108	40	319	72	170	77	
Chan et al. 2011 [18]	184	43	98	43	177	61	75	41	
Metayer et al. 2011 [79]	348	106	188	54	422	132	205	85	
Yang et al. 2011 [136]	a	231	63	113	55	367	105	191	71
Silva et al. 2013 [114]		95	21	38	36	137	49	56	32
Karathanasis et al. 2014 [54]		35	9	16	10	48	15	18	15
Lv et al. 2018 [73]		176	53	80	43	170	48	89	33
Gómez-Gómez et al. 2019 [39]		60	13	43	4	60	31	26	3
Yang et al. 2011 [136]	b	130	30	59	41	367	105	191	71

Tabelle 27: Übersicht der Genotypenverteilung zu SLC19A1 – rs1051266; rot = HWE verletzt; grün = Erwachsene

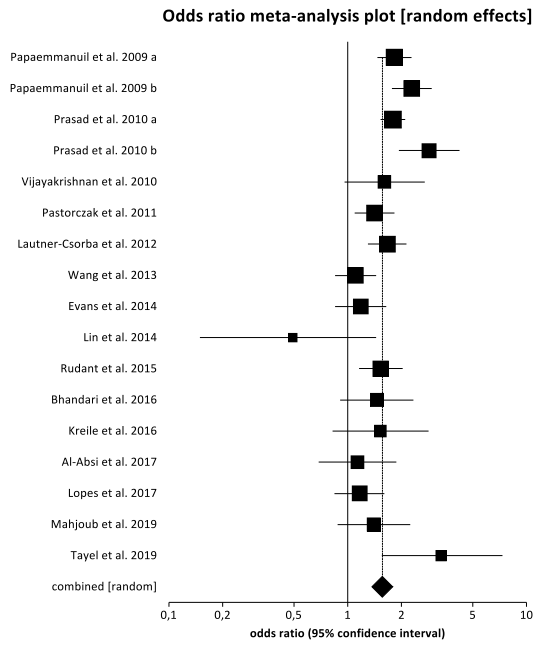


Abbildung 68: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG +TG vs. TT)

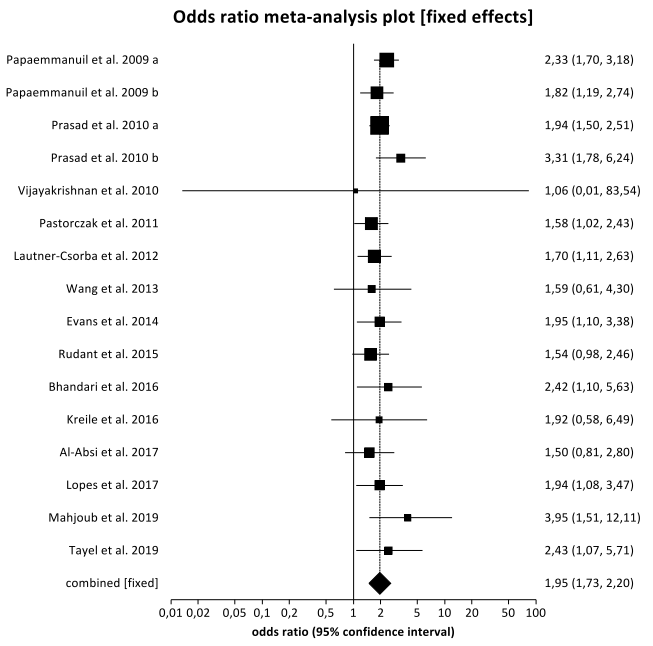


Abbildung 69: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT)

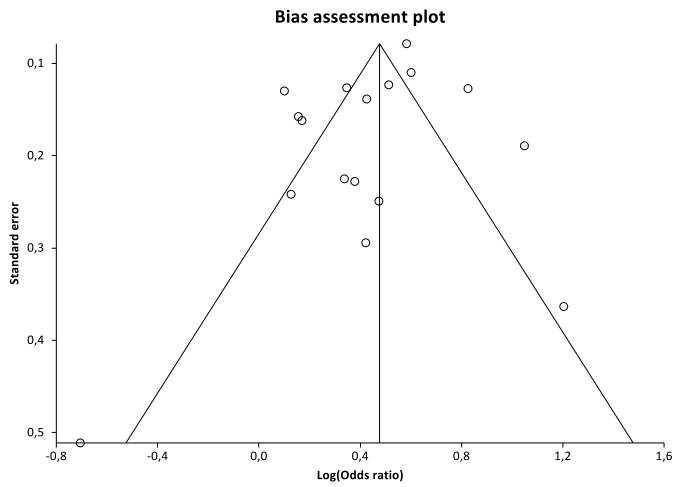
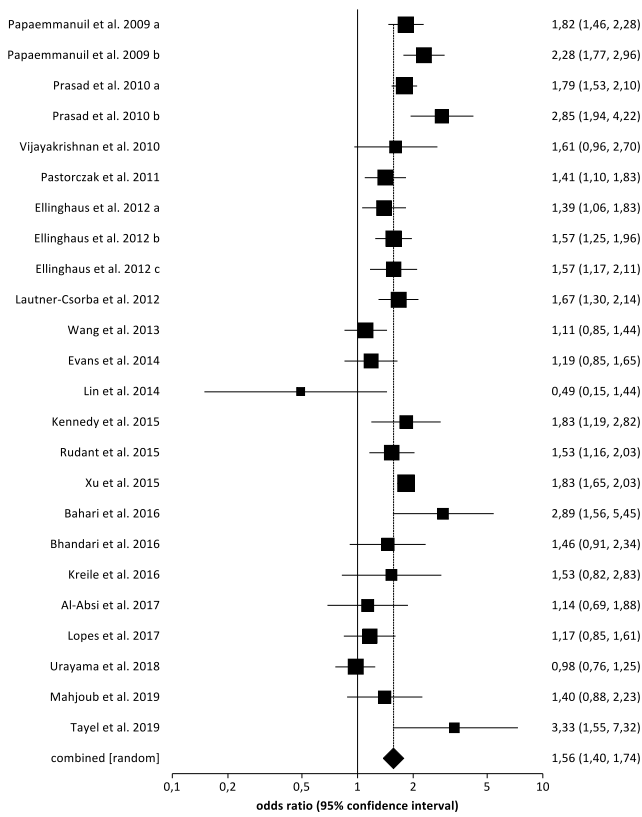


Abbildung 70: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG +TG vs. TT)



Abbildung 71: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

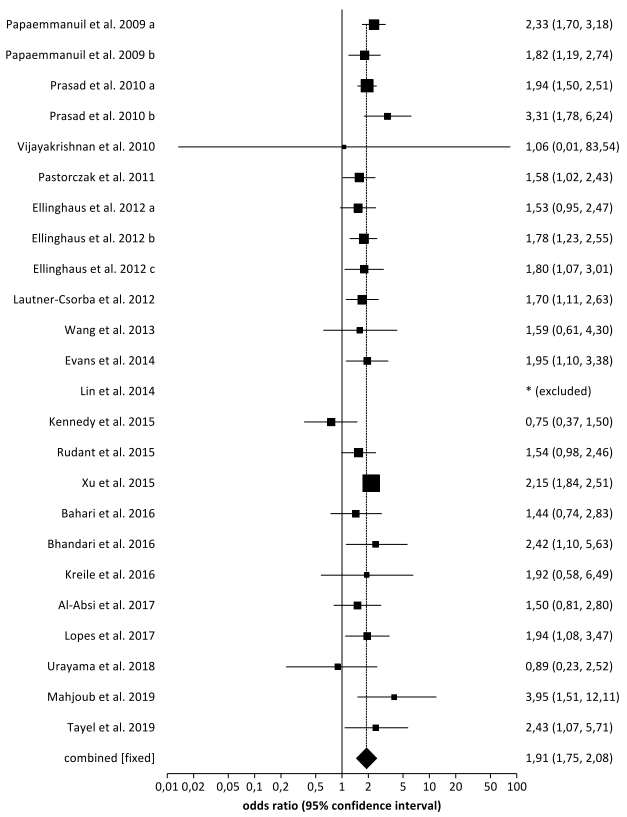


Abbildung 72: Forest-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG + TG vs. TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

Abbildung 73: Forest-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

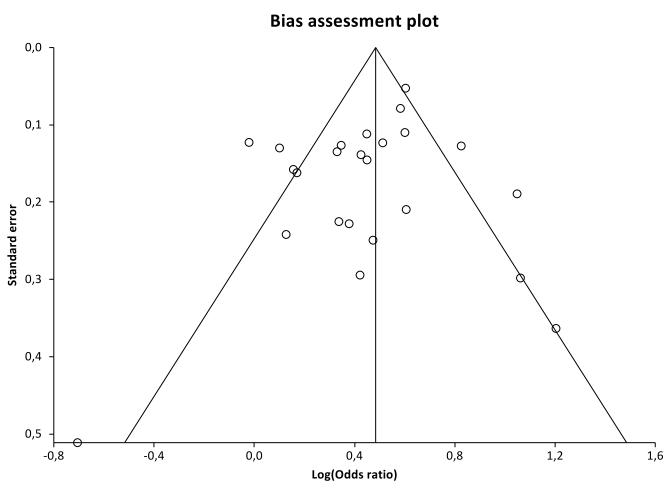


Abbildung 74: Funnel-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG + TG vs. TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

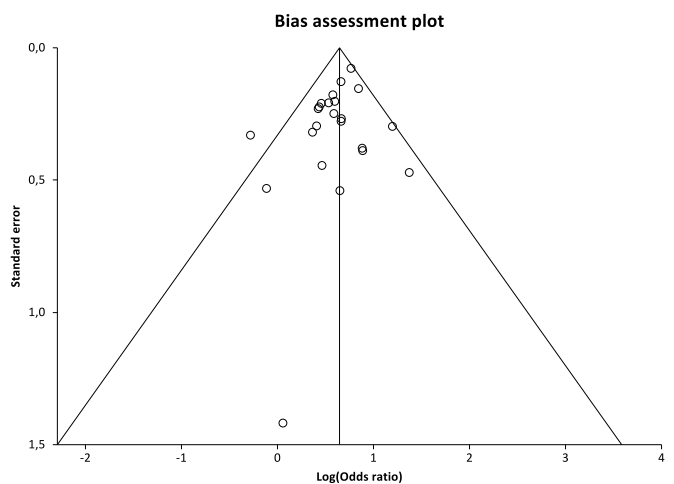
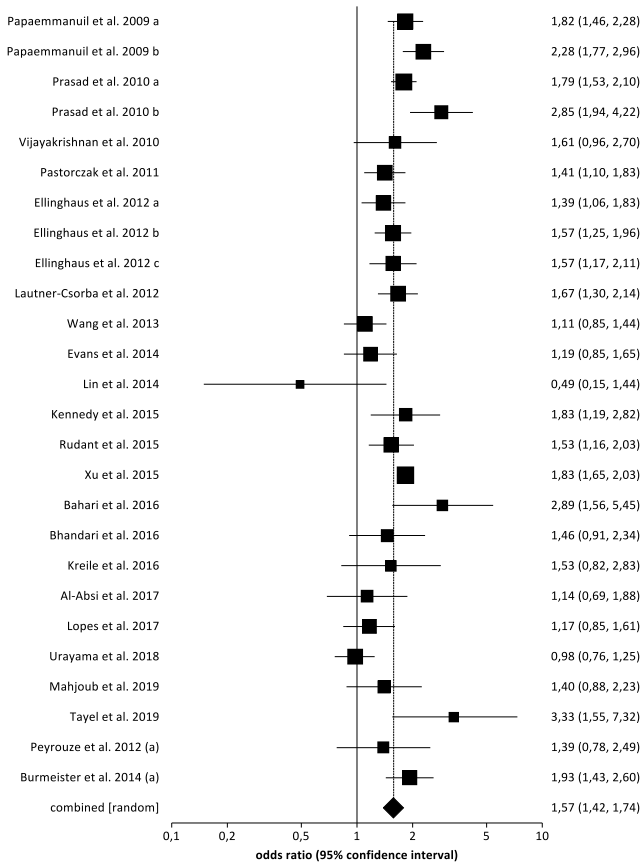


Abbildung 75: Funnel-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

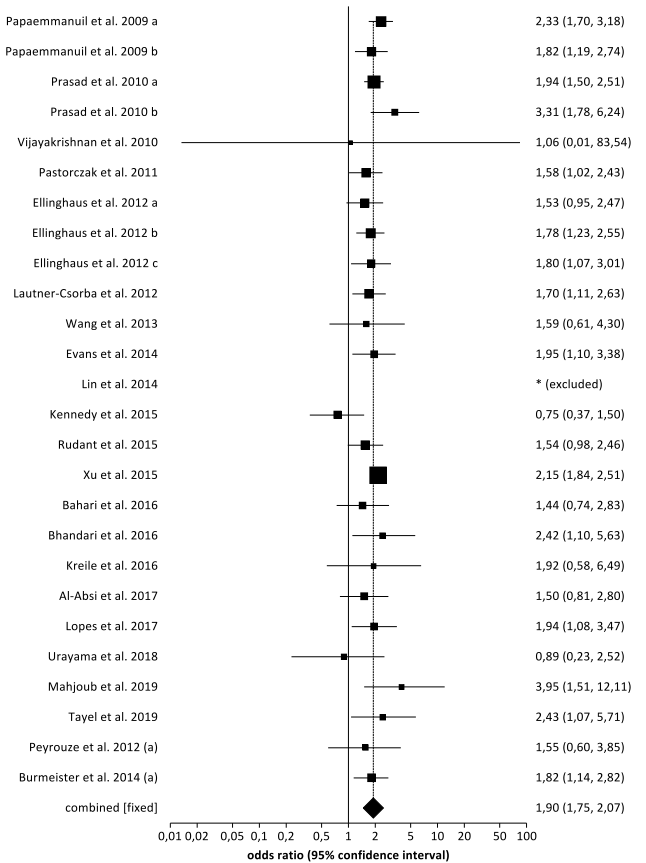


Abbildung 76: Forest-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG + TG vs. TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene (a)

Abbildung 77: Forest-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene (a)

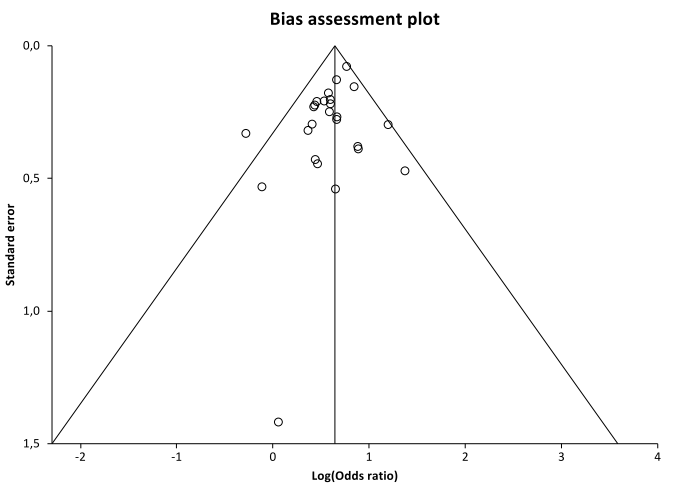
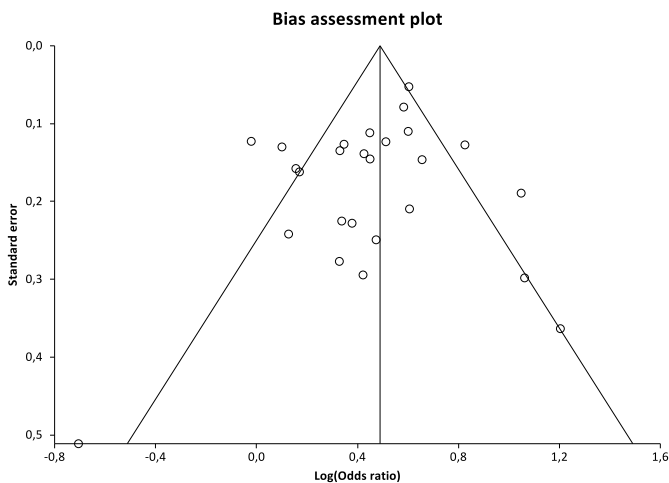


Abbildung 78: Funnel-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG + TG vs. TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene

Abbildung 79: Funnel-Plot IKZF1 – rs4132601 (GG vs. TG + TT) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene

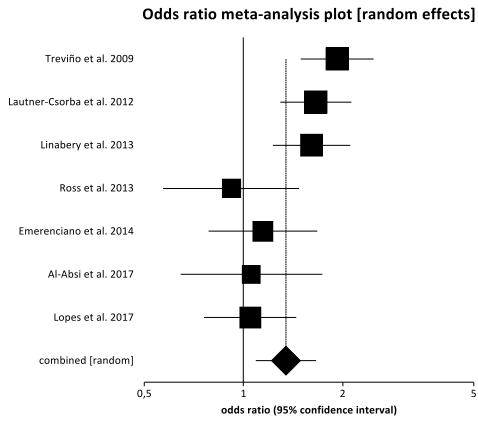


Abbildung 80: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG +AG vs. AA)

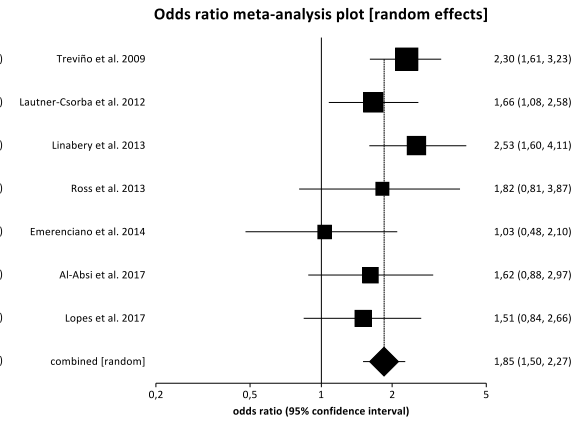


Abbildung 81: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA)

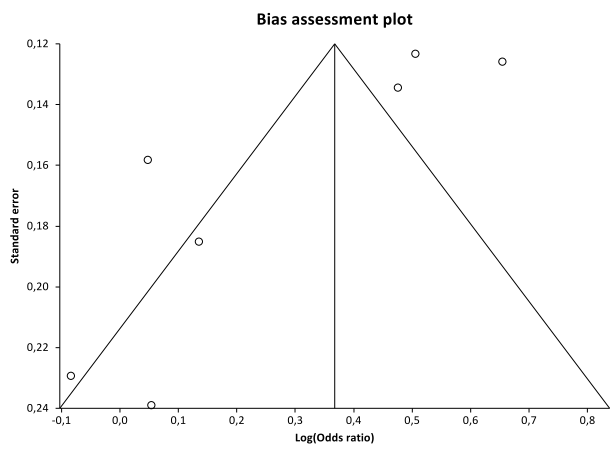


Abbildung 82: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG +AG vs. AA)

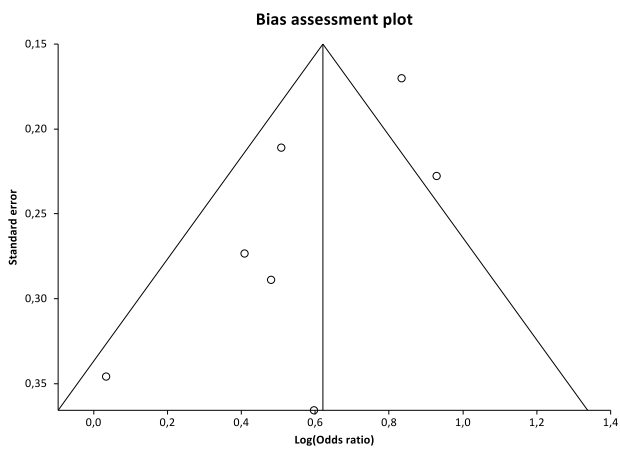


Abbildung 83: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA)

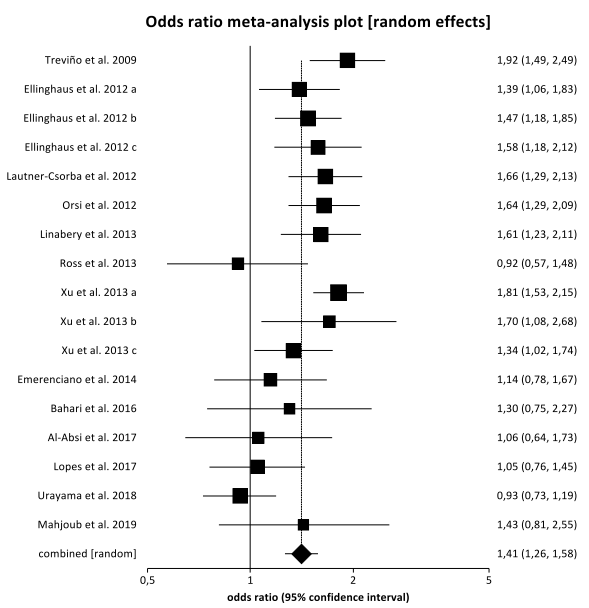


Abbildung 84: Forest-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG + AG vs. AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

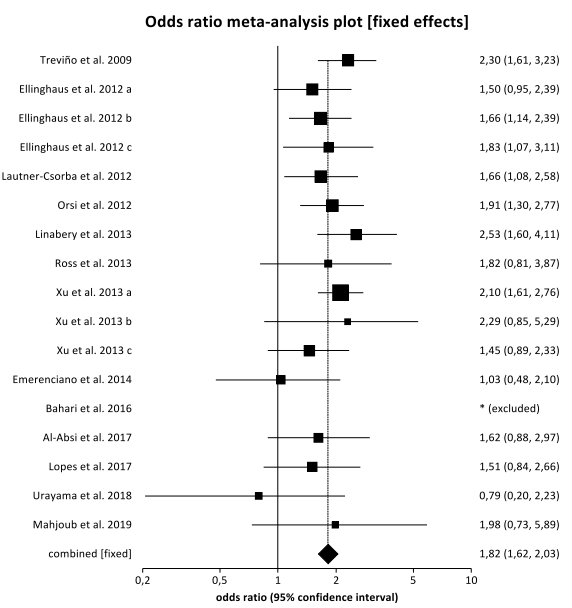


Abbildung 85: Forest-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

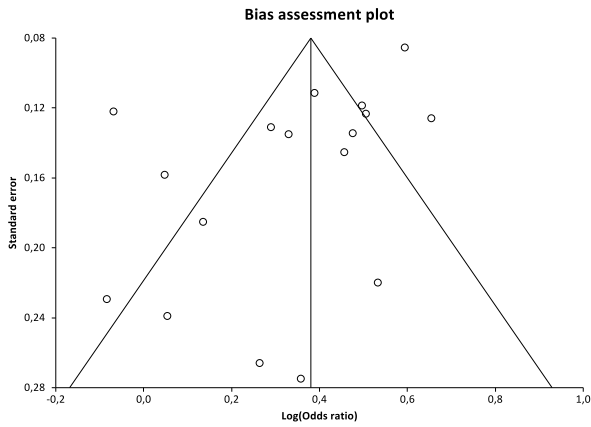


Abbildung 86: Funnel-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG + AG vs. AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

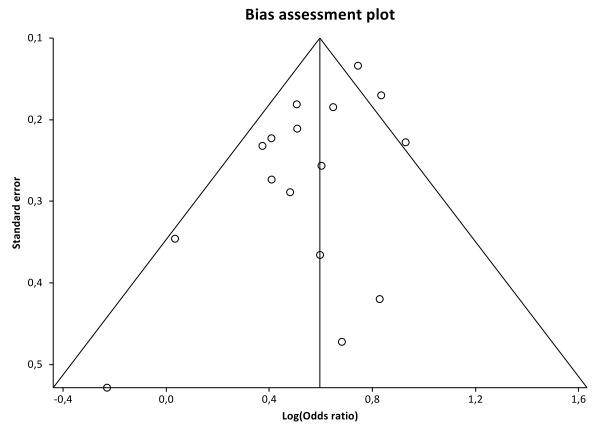


Abbildung 87: Funnel-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

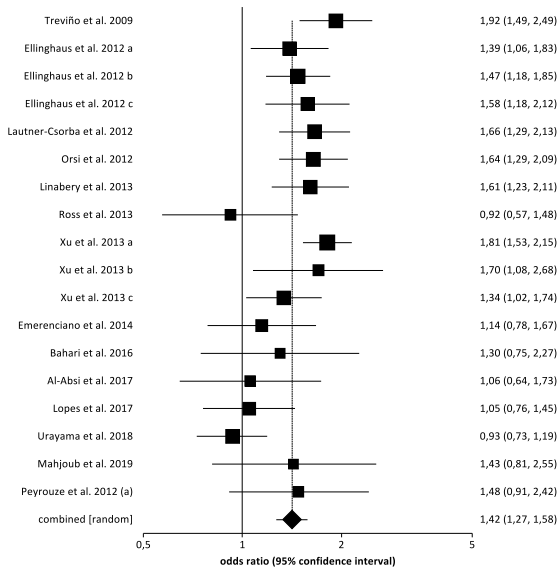


Abbildung 88: Forest-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG + AG vs. AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene (a)

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

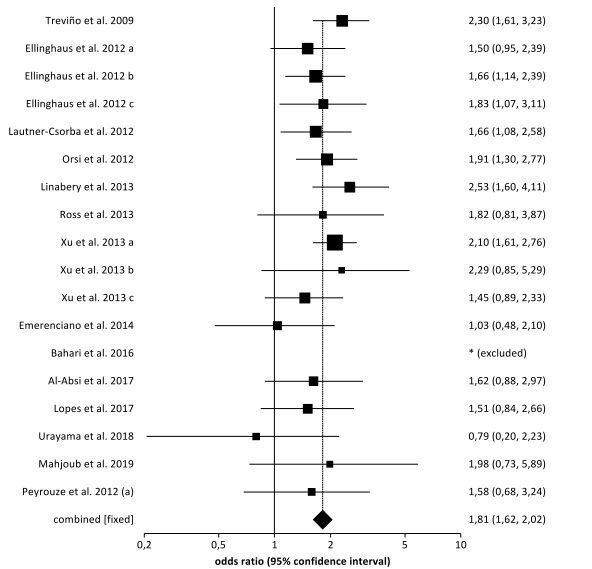


Abbildung 89: Forest-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene (a)

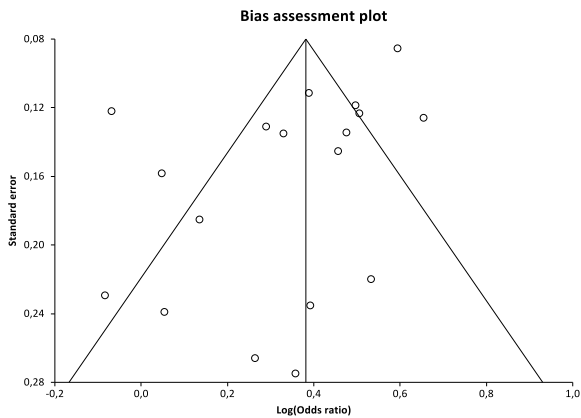


Abbildung 90: Funnel-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG + AG vs. AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene

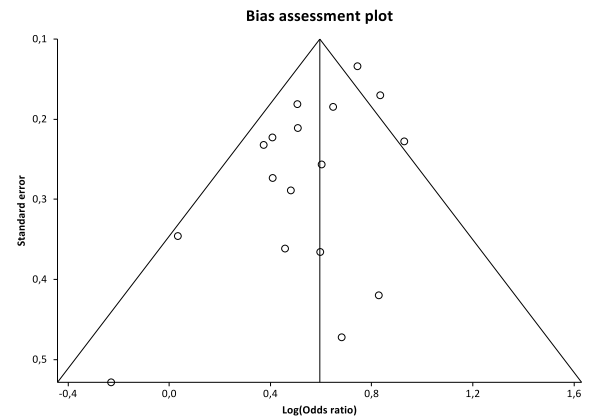


Abbildung 91: Funnel-Plot IKZF1 – rs11978267 (GG vs. AG + AA) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene

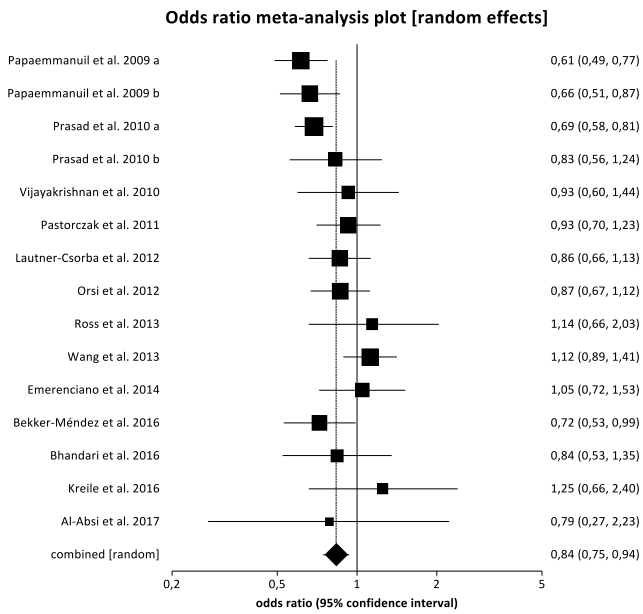


Abbildung 92: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG)

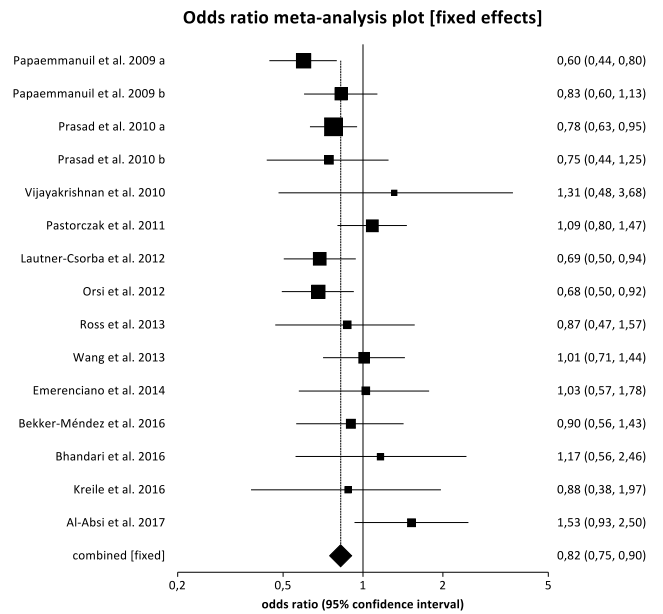


Abbildung 93: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG)

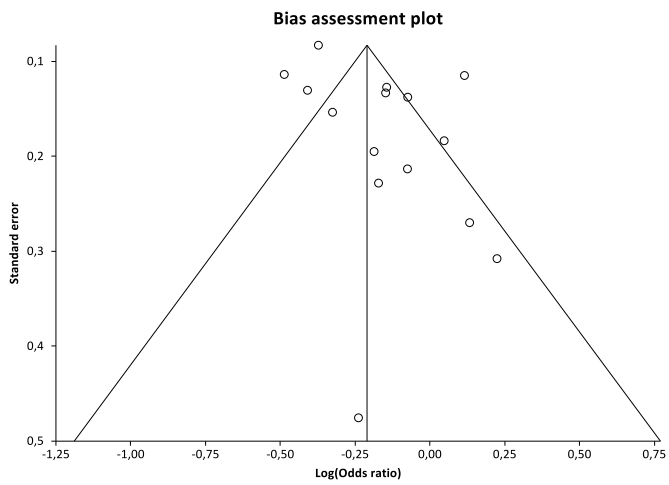


Abbildung 94: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG)

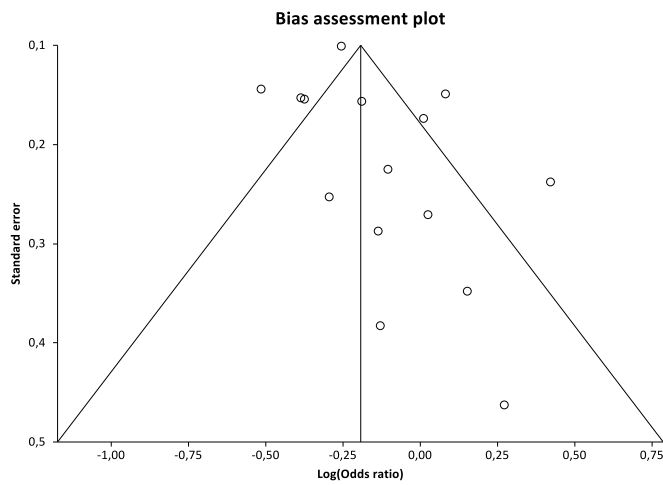
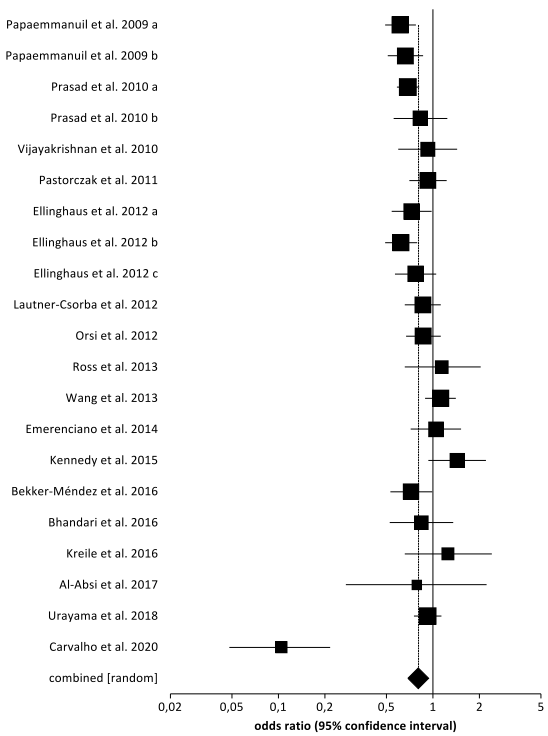


Abbildung 95: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

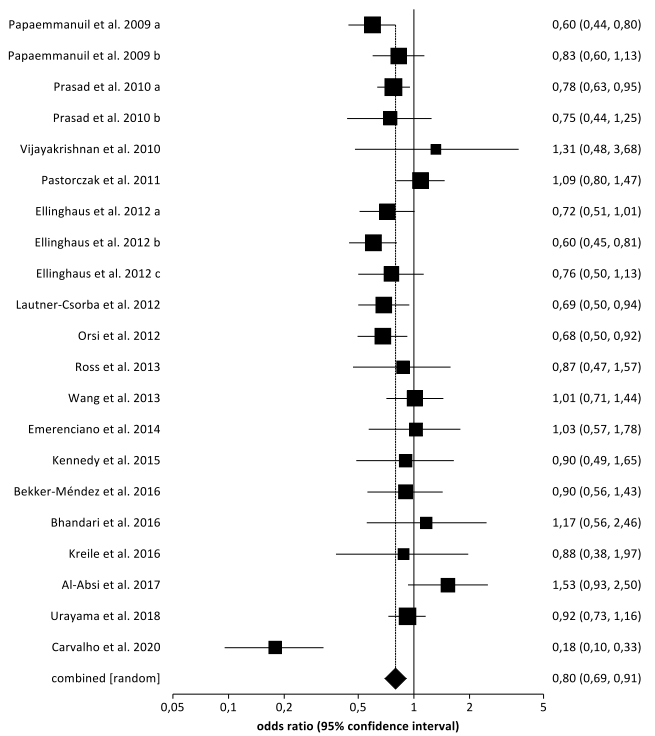


Abbildung 96: Forest-Plot CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

Abbildung 97: Forest-Plot CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

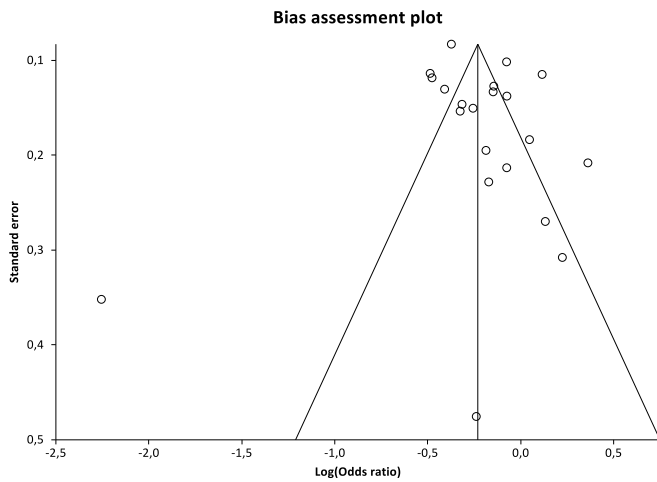


Abbildung 98: Funnel-Plot CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

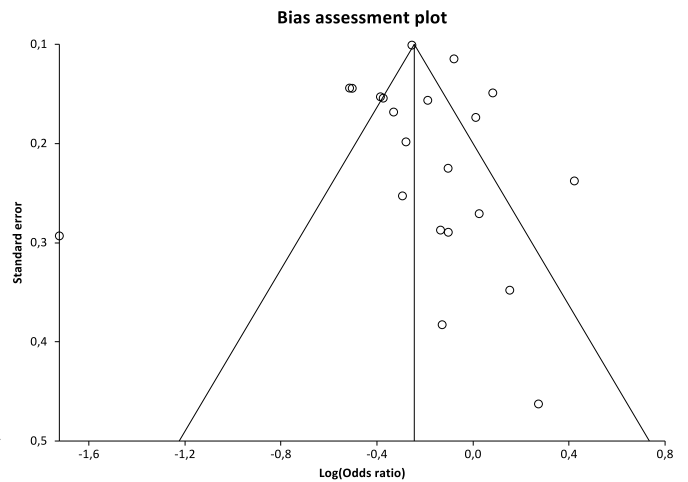


Abbildung 99: Funnel-Plot CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien

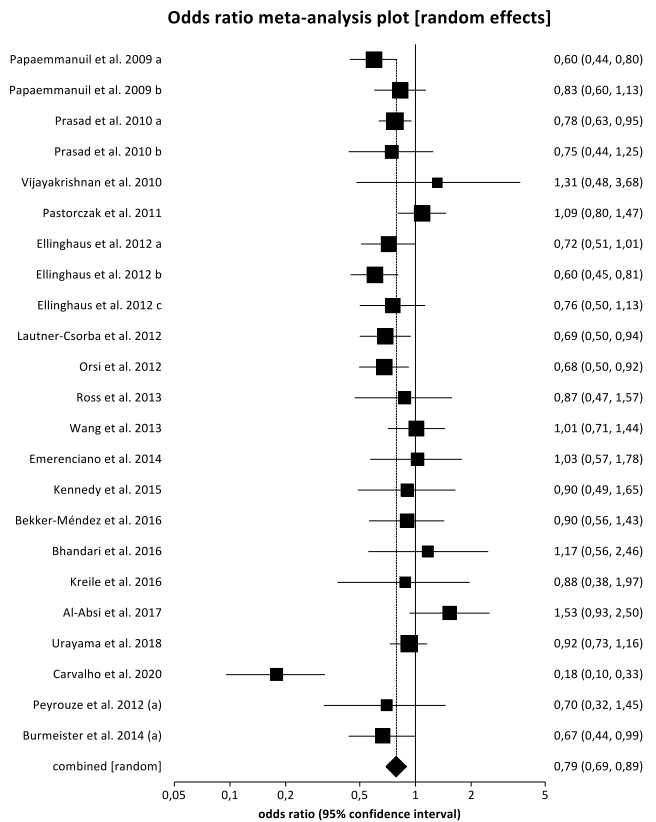
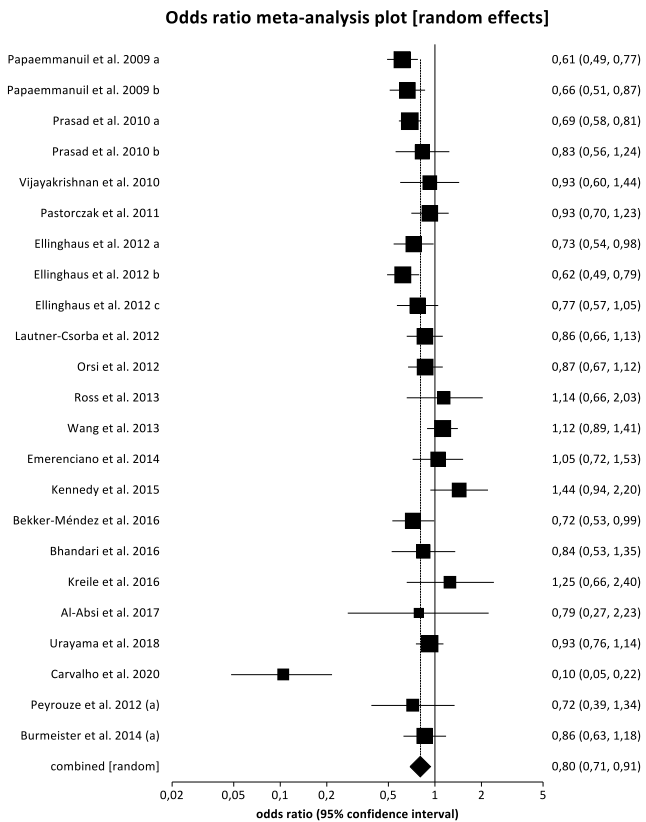


Abbildung 100: Forest-Plot CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene (a)

Abbildung 101: Forest-Plot CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene (a)

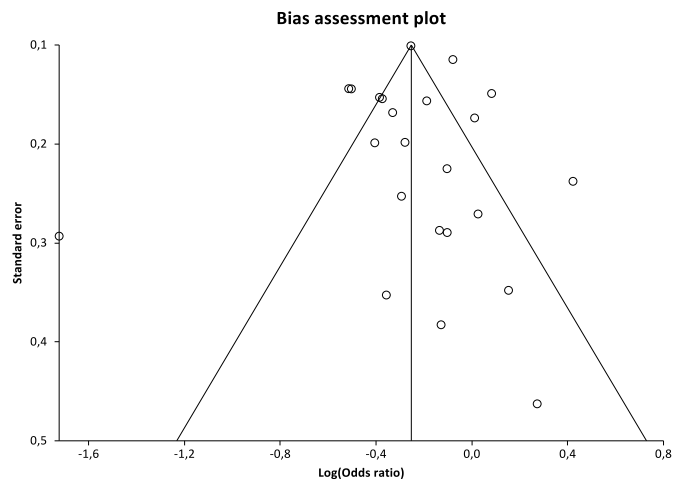
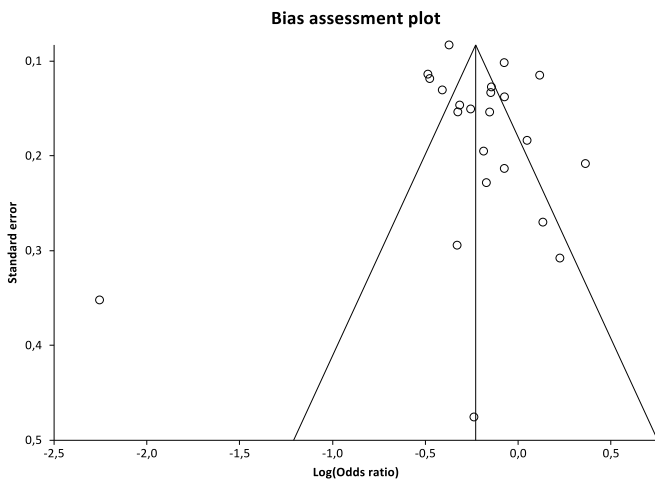


Abbildung 102: Funnel-Plot CEBPE – rs2239633 (AA + GA vs. GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene

Abbildung 103: Funnel-Plot CEBPE – rs2239633 (AA vs. GA + GG) mit MAF (= minor allele frequency)-Studien & Erwachsene

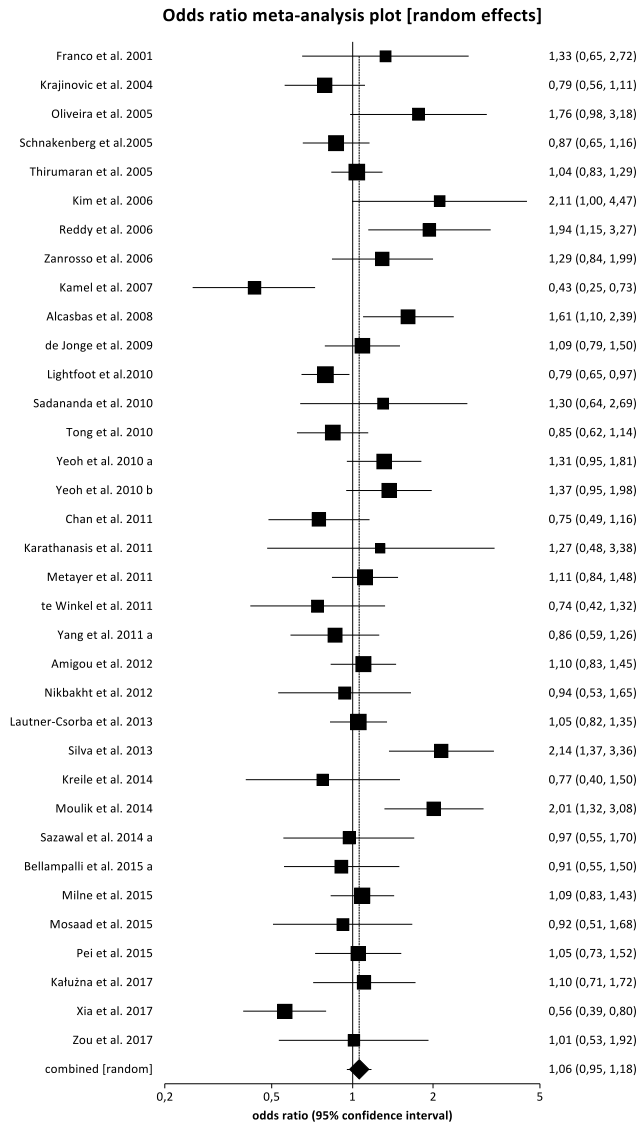


Abbildung 104: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA); Kinder

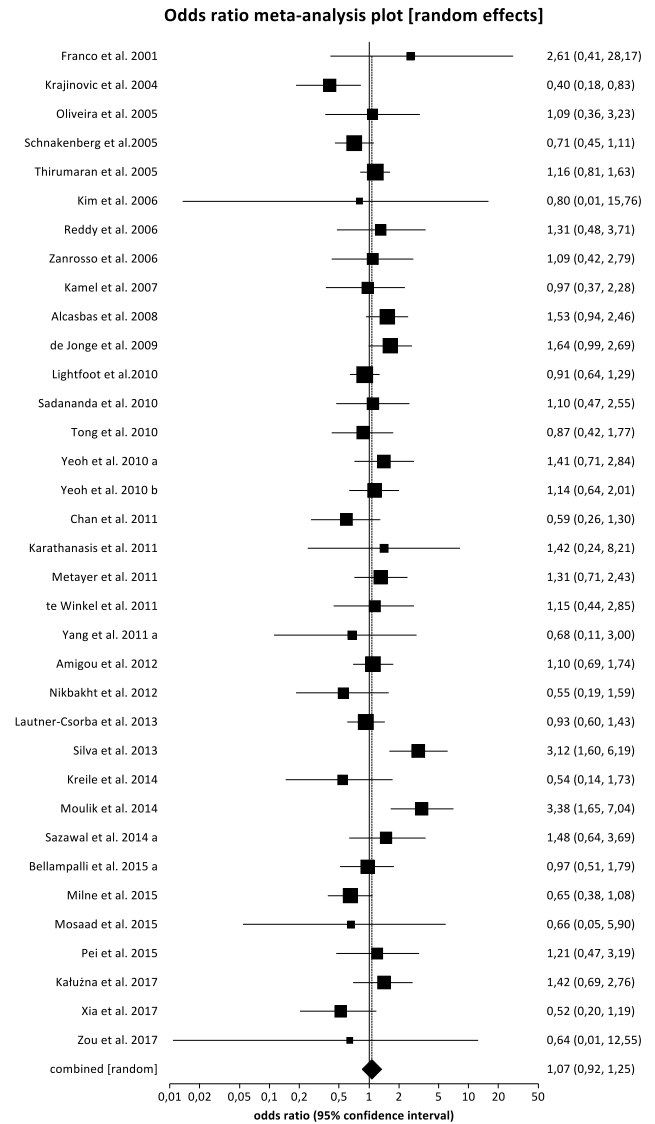


Abbildung 105: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA); Kinder

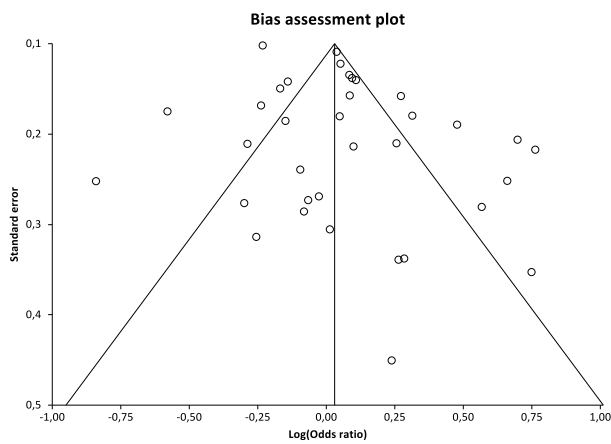


Abbildung 106: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA); Kinder

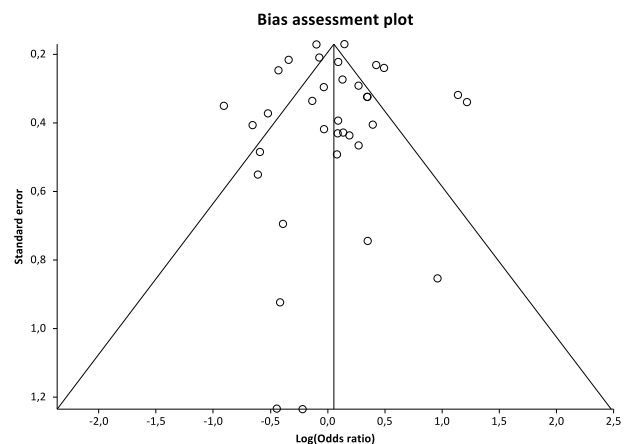


Abbildung 107: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA); Kinder

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

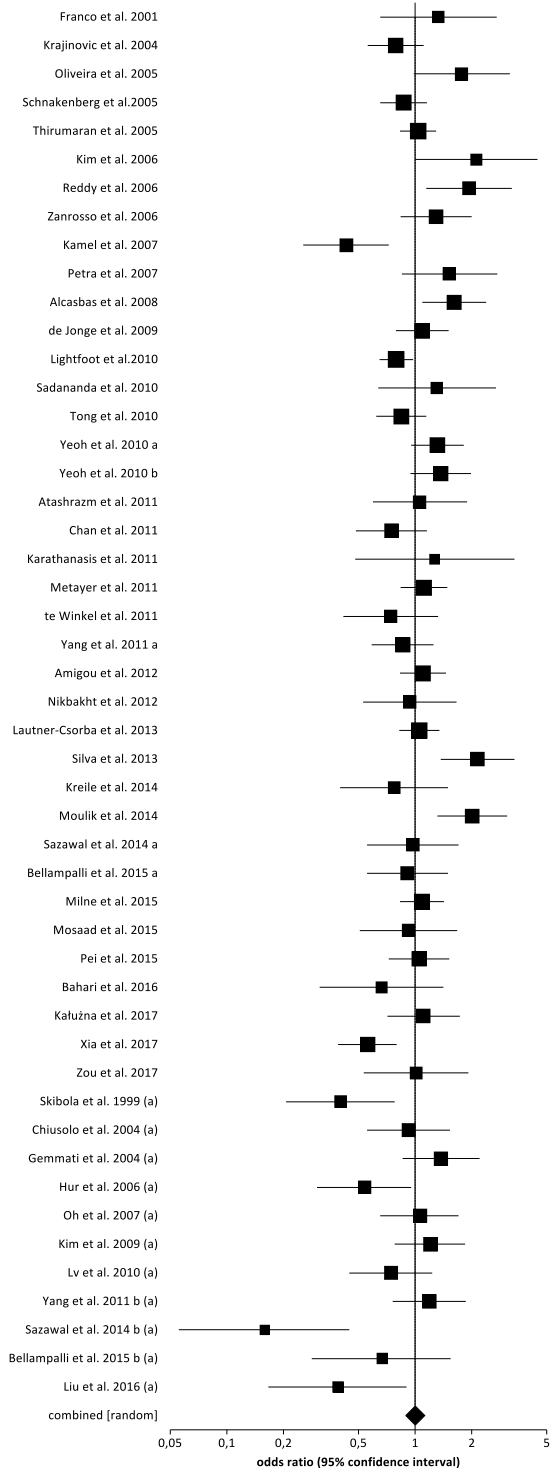


Abbildung 108: Forest-Plot MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) Kombination Kinder und Erwachsene (a)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

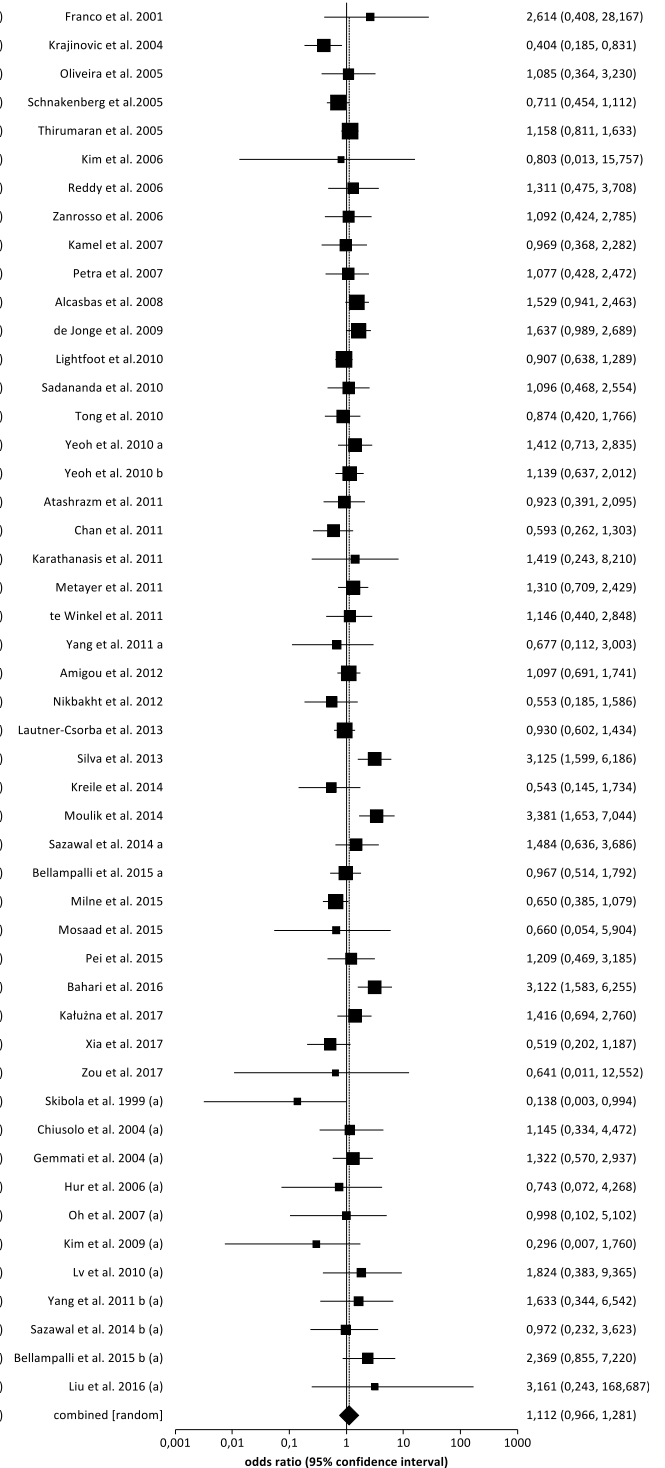


Abbildung 109: Forest-Plot MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA) Kombination Kinder und Erwachsene (a)

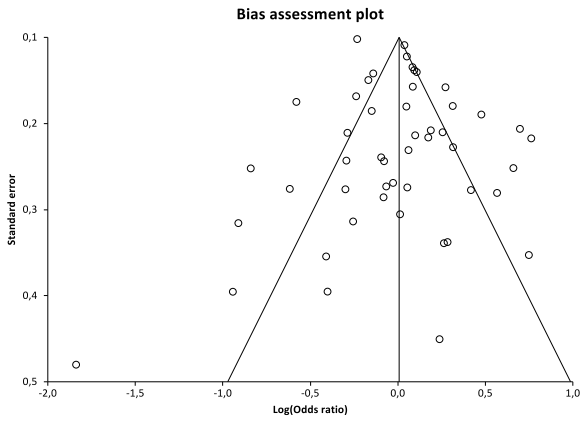


Abbildung 110: Funnel-Plot MTHFR – rs1801131 (CC + AC vs. AA) Kombination Kinder und Erwachsene

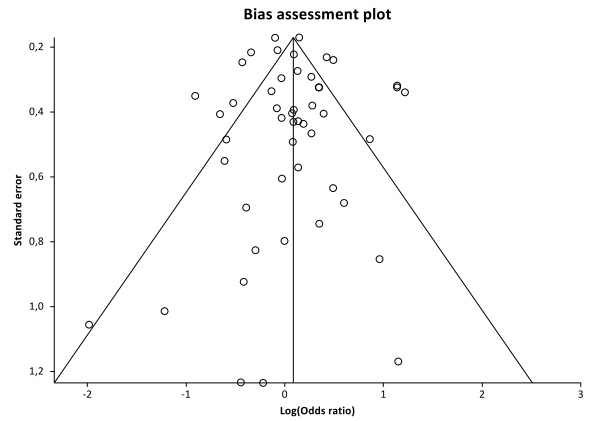


Abbildung 111: Funnel-Plot MTHFR – rs1801131 (CC vs. AC + AA) Kombination Kinder und Erwachsene

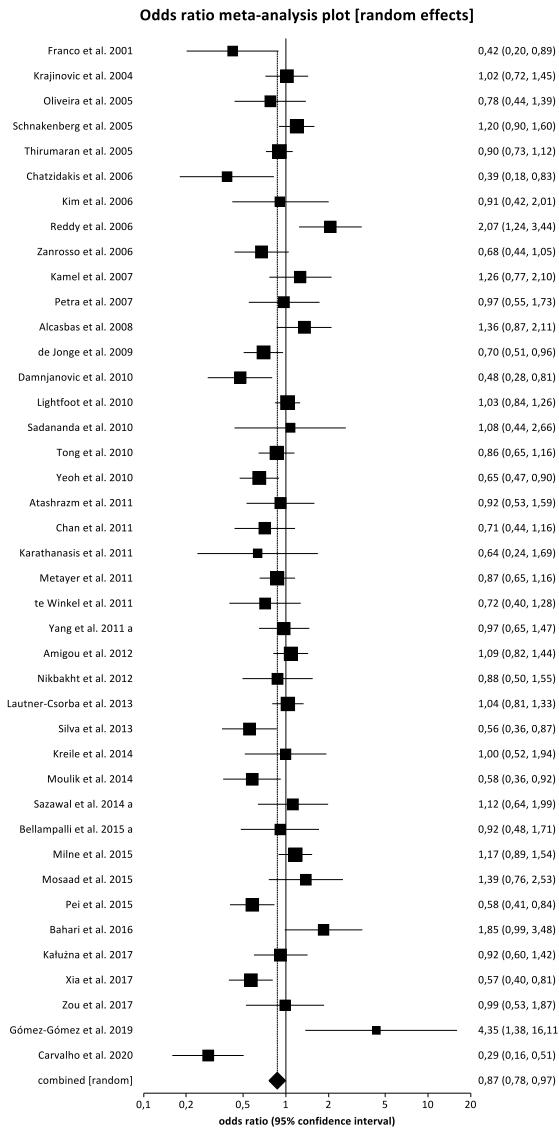


Abbildung 112: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC); Kinder

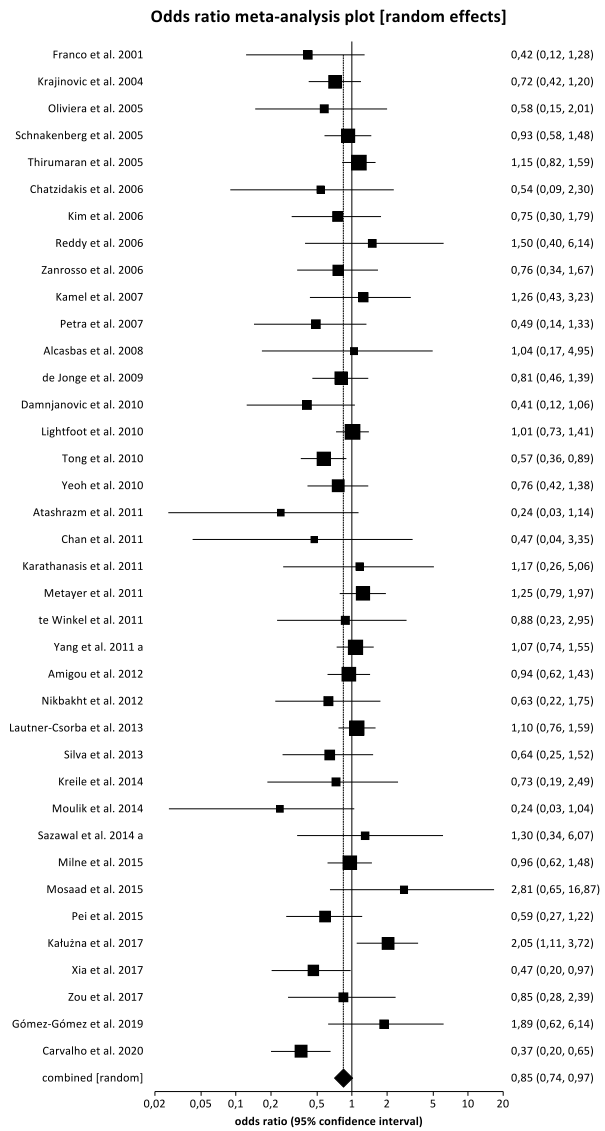


Abbildung 113: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC); Kinder

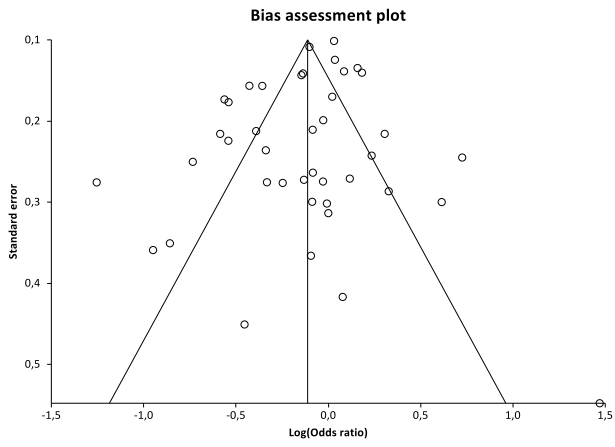


Abbildung 114: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC); Kinder

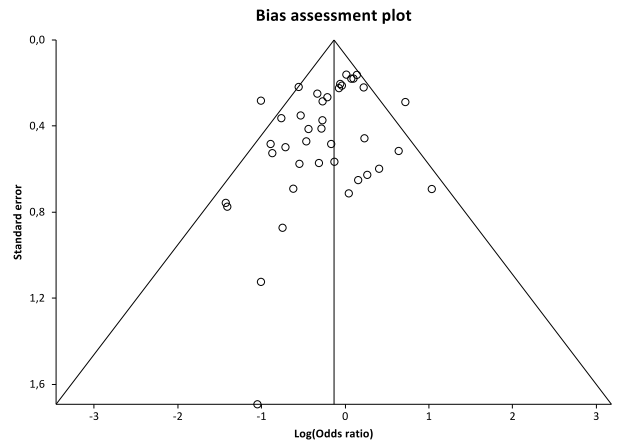


Abbildung 115: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC); Kinder

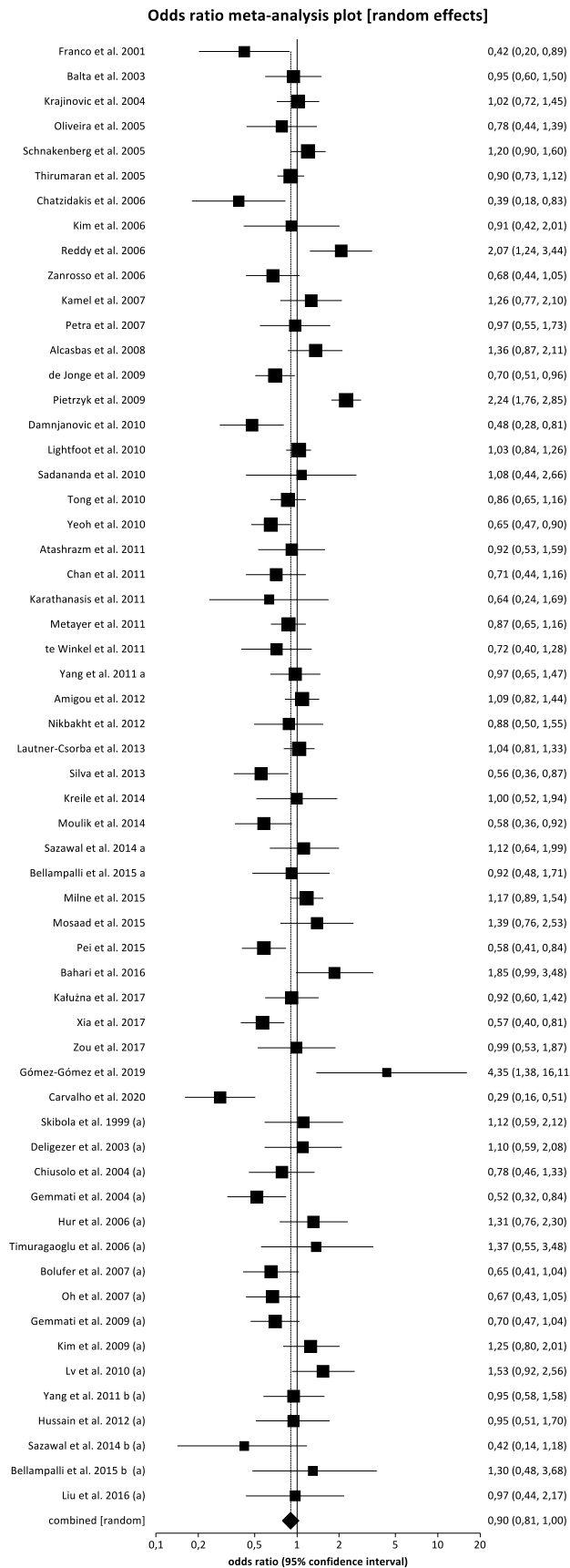


Abbildung 116: Forest-Plot MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC); Kombination Kinder und Erwachsene (a)

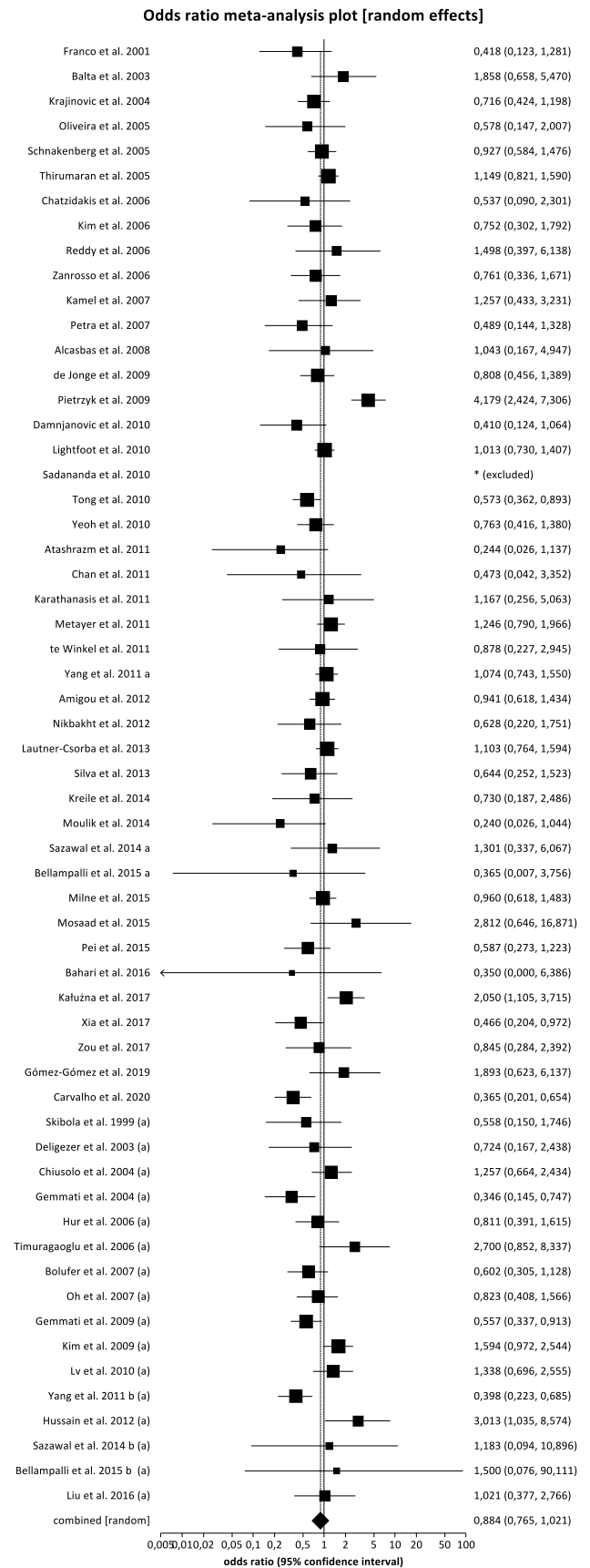


Abbildung 117: Forest-Plot MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC); Kombination Kinder und Erwachsene (a)

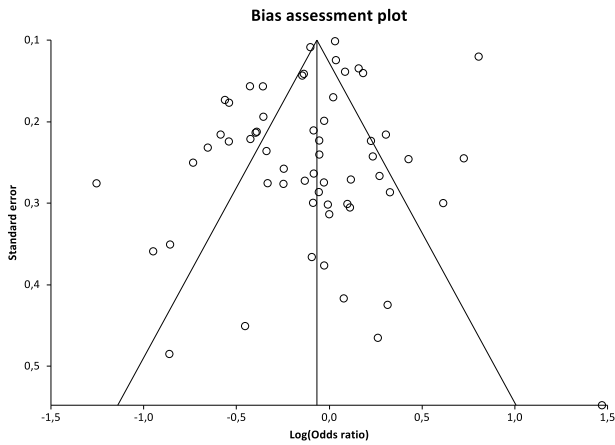


Abbildung 118: Funnel-Plot MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC); Kombination Kinder und Erwachsene

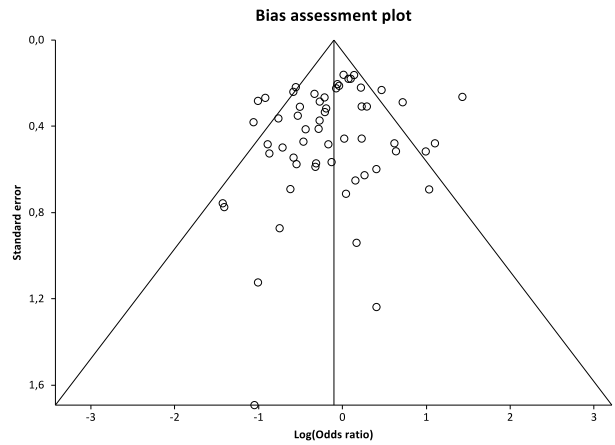


Abbildung 119: Funnel-Plot MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC); Kombination Kinder und Erwachsene

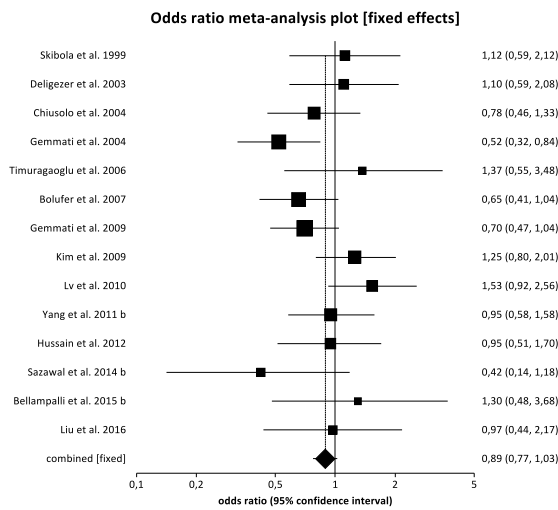


Abbildung 120: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC); Erwachsene

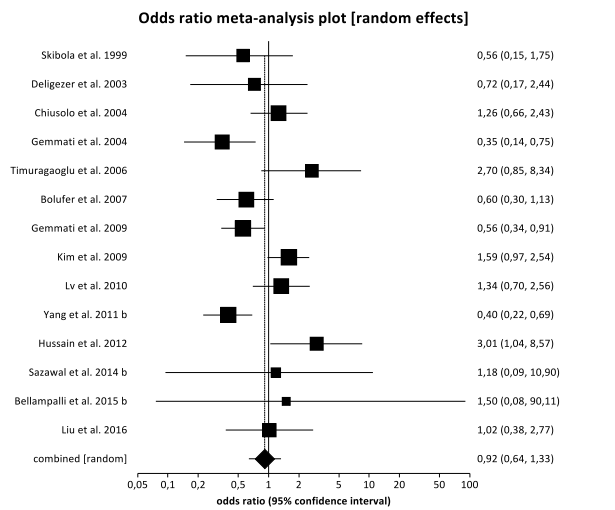


Abbildung 121: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC); Erwachsene

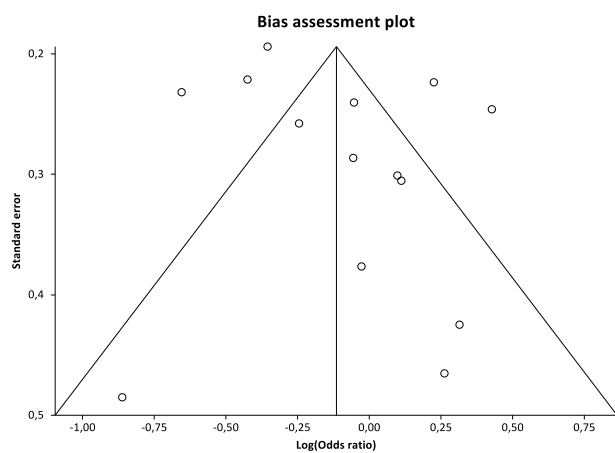


Abbildung 122: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot MTHFR – rs1801133 (TT + CT vs. CC); Erwachsene

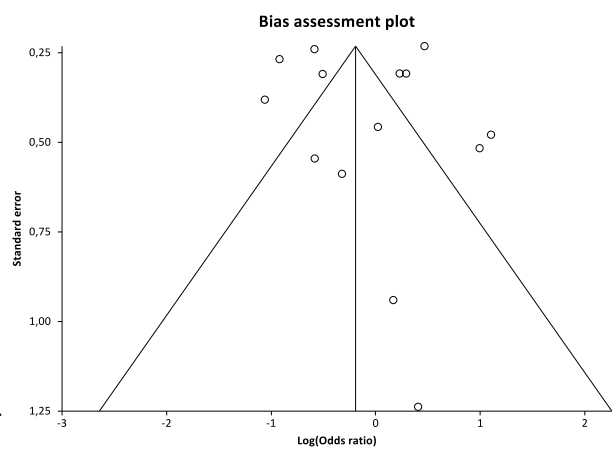


Abbildung 123: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot MTHFR – rs1801133 (TT vs. CT + CC); Erwachsene

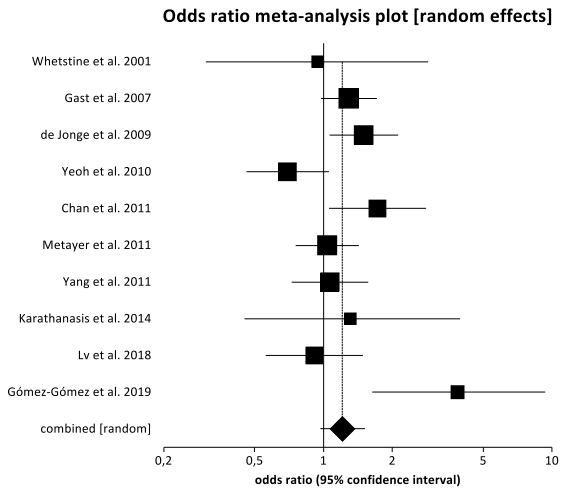


Abbildung 124: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA + GA vs. GG)

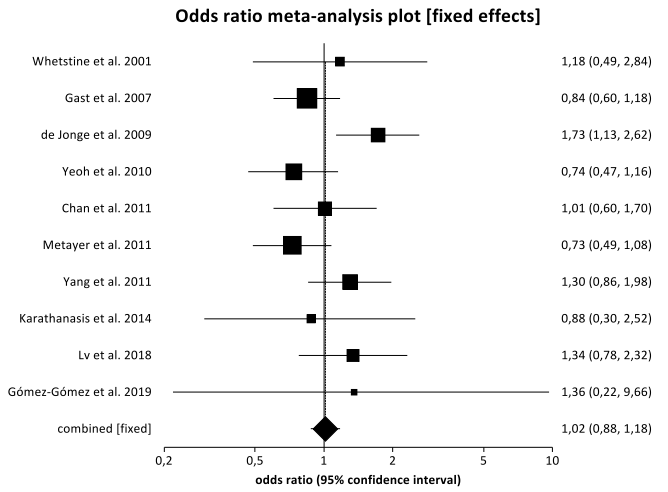


Abbildung 125: Sensitivitätsanalyse Forest-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA vs. GA + GG)

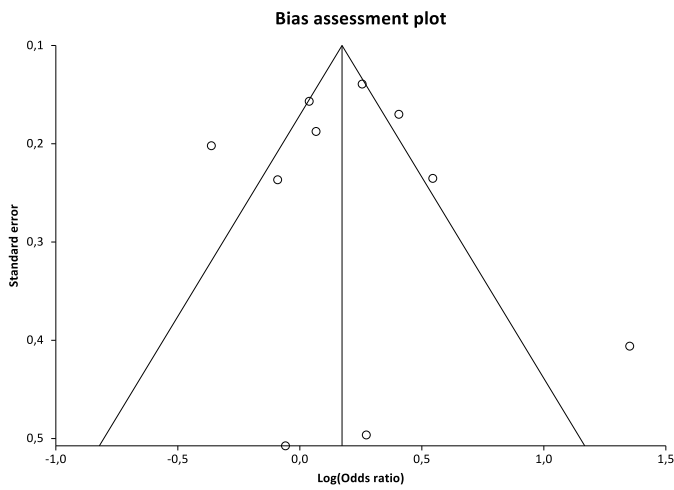


Abbildung 126: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA + GA vs. GG)

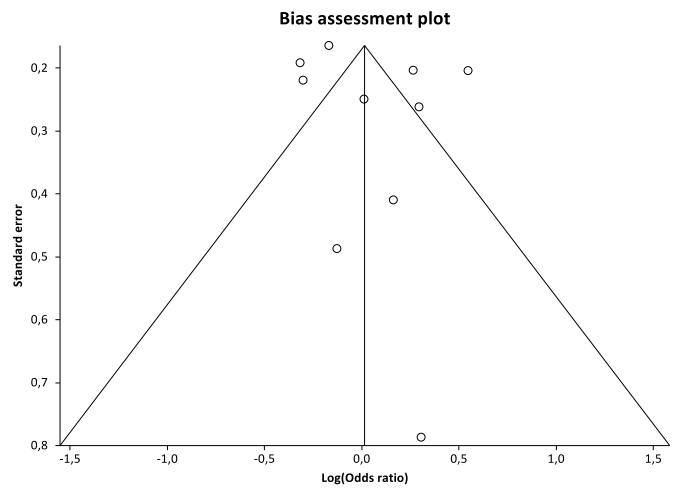


Abbildung 127: Sensitivitätsanalyse Funnel-Plot
SLC19A1 – rs1051266 (AA vs. GA + GG)

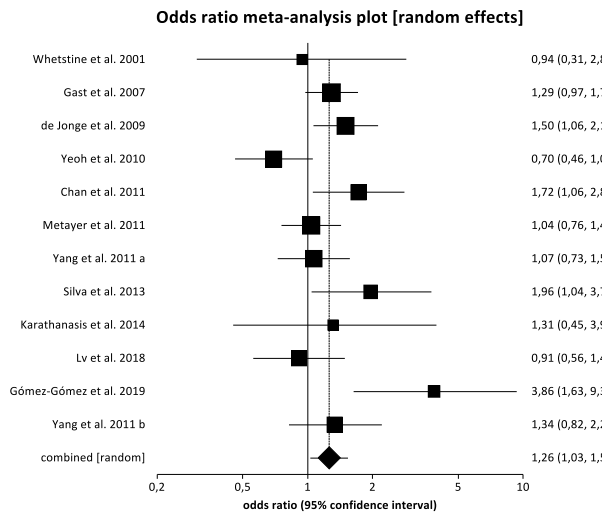


Abbildung 128: Forest-Plot SLC19A1 – rs1051266 (AA + GA vs. GG); Kombination Kinder und Erwachsene

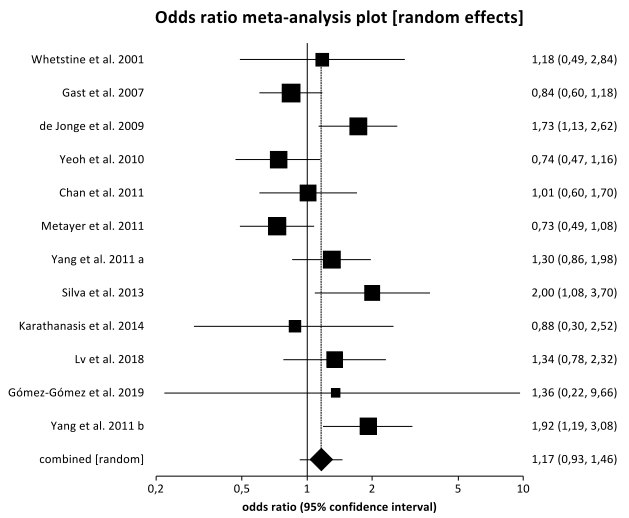


Abbildung 129: Forest-Plot SLC19A1 – rs1051266 (AA vs. GA + GG); Kombination Kinder und Erwachsene

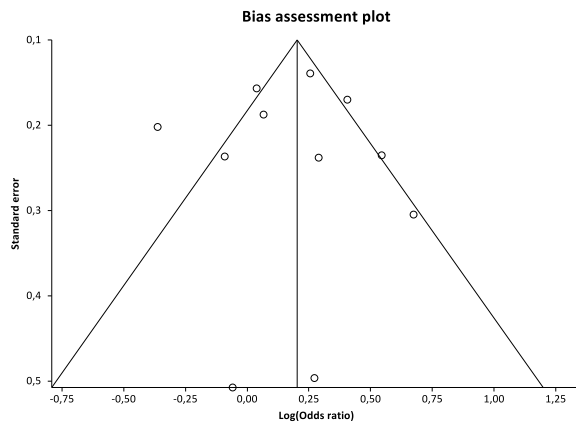


Abbildung 130: Funnel-Plot SLC19A1 – rs1051266 (AA + GA vs. GG); Kombination Kinder und Erwachsene

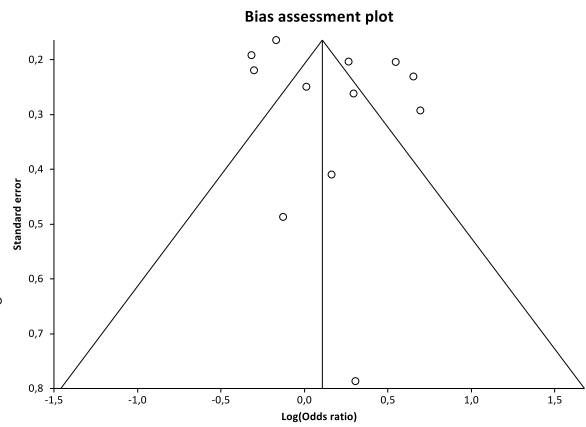


Abbildung 131: Funnel-Plot SLC19A1 – rs1051266 (AA vs. GA + GG); Kombination Kinder und Erwachsene

8 Abkürzungsverzeichnis

ALL	akute lymphatische Leukämie
<i>ARID5B</i>	AT-reiche interaktive Domäne enthaltendes Protein 5B-Gen
<i>BCR-ABL1</i>	“ <i>Breakpoint Cluster Region-Abelson-Tyrosinkinase 1</i> ”-Fusionsgen
<i>CDKN2A</i>	Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A-Gen
<i>CEBPE</i>	CCAAT/Enhancer-Bindungsprotein Epsilon-Gen
CI	Konfidenzintervall
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>ETV6</i>	ETS Variante Transkriptionsfaktor 6-Gen
(F)	Fallgruppe
FAB	French-American-British
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
<i>IKZF1</i>	Ikaros Zinkfingerprotein 1-Gen
(K)	Kontrollgruppe
k. A.	keine Angabe
MAF	„ <i>minor allele frequency</i> “
<i>MTHFR</i>	Methylentetrahydrofolatreduktase-Gen
OR	Odds Ratio
<i>PAX5</i>	gepaarte Box Protein 5-Gen
PCR-RFLP	Polymerasekettenreaktion-Restriktionfragmentlängenpolymorphismus
RFC1	Folattransporter 1/“ <i>Reduced Folate Carrier 1</i> ”
<i>SLC19A1</i>	Folattransporter 1-Gen/ “ <i>Solute Carrier Family 19 Member 1</i> ”-Gen
SD	Standardabweichung
vs.	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

9 Literaturverzeichnis

1. Akasaka T, Balasas T, Russell LJ, Sugimoto K, Majid A, Walewska R, Karran EL, Brown DG, Cain K, Harder L, Gesk S, Martin-Subero JI, Atherton MG, Brüggemann M, Calasanz MJ, Davies T, Haas OA, Hagemeijer A, Kempinski H, Lessard M, Lillington DM, Moore S, Nguyen-Khac F, Radford-Weiss I, Schoch C, Struski S, Talley P, Welham MJ, Worley H, Strefford JC, Harrison CJ, Siebert R, Dyer MJS (2007) Five members of the CEBP transcription factor family are targeted by recurrent IGH translocations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). *Blood* 109:3451–3461
2. Al-Absi B, Razif MFM, Noor SM, Saif-Ali R, Aqlan M, Salem SD, Ahmed RH, Muniandy S (2017) Contributions of IKZF1, DDC, CDKN2A, CEBPE, and LMO1 Gene Polymorphisms to Acute Lymphoblastic Leukemia in a Yemeni Population. *Genet Test Mol Biomarkers* 21:592–599
3. Alcasabas P, Ravindranath Y, Goyette G, Haller A, Del Rosario L, Lesaca-Medina MY, Darga L, Ostrea EM, Taub JW, Everson RB (2008) 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and the risk of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Filipino children. *Pediatr Blood Cancer* 51:178–182
4. Amigou A, Rudant J, Orsi L, Goujon-Bellec S, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, Nelken B, Plat G, Michel G, Haouy S, Chastagner P, Ducassou S, Rialland X, Hémon D, Clavel J (2012) Folic acid supplementation, MTHFR and MTRR polymorphisms, and the risk of childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control* 23:1265–1277
5. Atashrazm F, Zaker F, Aghaeipour M, Pazhakh V (2011) Polymorphisms of the Methylene Tetrahydrofolate Reductase and Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Lab Med* 42:275–279
6. Bahari G, Hashemi M, Naderi M, Taheri M (2016) IKZF1 gene polymorphisms increased the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in an Iranian population. *Tumour Biol* 37:9579–9586
7. Bahari G, Hashemi M, Naderi M, Taheri M (2016) Association between Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in an Iranian Population. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 10:130–137
8. Balta G, Yuksek N, Ozyurek E, Ertem U, Hicsonmez G, Altay C, Gurgey A (2003) Characterization of MTHFR, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes in childhood acute leukemia. *Am J Hematol* 73:154–160
9. Bekker-Méndez VC, Núñez-Enríquez JC, Torres Escalante JL, Alvarez-Olmos E, González-Montalvo PM, Jiménez-Hernández E, Sansón AM, Leal YA, Ramos-Cervantes MT, Guerra-Castillo FX, Ortiz-Maganda MP, Flores-Lujano J, Pérez-Saldivar ML, Velazquez-Aviña MM, Bolea-Murga V, Torres-Nava JR, Amador-Sanchez R, Solis-Labastida KA, Ramírez-Bello J, Fragoso JM, Mejía-Aranguré JM, MIGICCL (2016) ARID5B, CEBPE and PIP4K2A Germline Genetic Polymorphisms and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Patients: A MIGICCL Study. *Arch Med Res* 47:623–628
10. Bellampalli R, Phani NM, Bhat KG, Prasad K, Bhaskaranand N, Guruprasad KP, Rai PS, Satyamoorthy K (2015) Significance of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in acute lymphoblastic leukemia in Indian population: an experimental, computational and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 56:1450–1459

11. Bhandari P, Ahmad F, Mandava S, Das BR (2016) Association of Genetic Variants in ARID5B, IKZF1 and CEBPE with Risk of Childhood de novo B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in India. *Asian Pac J Cancer Prev* 17:3989–3995
12. Bolufer P, Collado M, Barragán E, Cervera J, Calasanz M-J, Colomer D, Roman-Gómez J, Sanz MA (2007) The potential effect of gender in combination with common genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes on the risk of developing acute leukemia. *Haematologica* 92:308–314
13. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS (2015) Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancermedicalsecience* 9:539
14. Buda G, Orciuolo E, Maggini V, Petrini M (2008) Folic acid fortification and cancer risk. *The Lancet* 371:1336
15. Burmeister T, Bartels G, Gröger D, Trautmann H, Schwartz S, Lenz K, Tietze-Bürger C, Viardot A, Wäsch R, Horst H-A, Reinhardt R, Gökbuget N, Hoelzer D, Kneba M, Brüggemann M (2014) Germline variants in IKZF1, ARID5B, and CEBPE as risk factors for adult-onset acute lymphoblastic leukemia: an analysis from the GMALL study group. *Haematologica* 99:e23-25
16. Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, Rader G, Steinmaus C (2016) Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 183:1–14
17. Carvalho DC, Wanderley AV, Mello Junior FAR, Santos AMR dos, Leitão LPC, Souza TP de, Castro A de NCL de, Magalhães LL de, Fernandes MR, Carvalho Junior JAN de, Khayat AS, Santos S, Assumpção PP de, dos Santos NPC (2020) Association of genes ARID5B, CEBPE and folate pathway with acute lymphoblastic leukemia in a population from the Brazilian Amazon region. *Leukemia Research Reports* 13:100188
18. Chan JY-S, Ugrasena DG, Lum DW-K, Lu Y, Yeoh AE-J (2011) Xenobiotic and folate pathway gene polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Javanese children. *Hematol Oncol* 29:116–123
19. Chatzidakis K, Goulas A, Athanassiadou-Piperopoulou F, Fidani L, Kolioukas D, Mirtsou V (2006) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism: association with risk for childhood acute lymphoblastic leukemia and response during the initial phase of chemotherapy in greek patients. *Pediatr Blood Cancer* 47:147–151
20. Chiusolo P, Reddicono G, Cimino G, Sica S, Fiorini A, Farina G, Vitale A, Sorà F, Laurenti L, Bartolozzi F, Fazi P, Mandelli F, Leone G (2004) Methylenetetrahydrofolate reductase genotypes do not play a role in acute lymphoblastic leukemia pathogenesis in the Italian population. *Haematologica* 89:139–144
21. Dai Y, Tang L, Healy J, Sinnett D (2014) Contribution of polymorphisms in IKZF1 gene to childhood acute leukemia: a meta-analysis of 33 case-control studies. *PLoS ONE* 9:e113748
22. Damnjanovic T, Milicevic R, Novkovic T, Jovicic O, Bunjevacki V, Jekic B, Lukovic L, Novakovic I, Redzic D, Milasin J (2010) Association between the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of acute lymphoblastic leukemia in Serbian children. *J Pediatr Hematol Oncol* 32:e148-150
23. dbSNP [Internet] (2004) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (Zugriff am 14.12.2020)

24. de Jonge R, Tissing WJE, Hooijberg JH, Jansen G, Kaspers GJL, Lindemans J, Peters GJ, Pieters R (2009) Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 113:2284–2289
25. de Smith AJ, Walsh KM, Francis SS, Zhang C, Hansen HM, Smirnov I, Morimoto L, Whitehead TP, Kang A, Shao X, Barcellos LF, McKean-Cowdin R, Zhang L, Fu C, Wang R, Yu H, Hoh J, Dewan AT, Metayer C, Ma X, Wiemels JL (2018) BMI1 enhancer polymorphism underlies chromosome 10p12.31 association with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 143:2647–2658
26. Deligezer U, Akisik E, Dalay N (2003) Genotyping of the MTHFR gene polymorphism, C677T in patients with leukemia by melting curve analysis. *Mol Diagn* 7:181–185
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all> (Zugriff am 24.03.2020)
28. Ellinghaus E, Stanulla M, Richter G, Ellinghaus D, te Kronnie G, Cario G, Cazzaniga G, Horstmann M, Panzer Grümayer R, Cavé H, Trka J, Cinek O, Teigler-Schlegel A, ElSharawy A, Häslér R, Nebel A, Meissner B, Bartram T, Lescai F, Franceschi C, Giordan M, Nürnberg P, Heinzow B, Zimmermann M, Schreiber S, Schrappe M, Franke A (2012) Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 26:902–909
29. Emerenciano M, Barbosa TC, Lopes BA, Blunck CB, Faro A, Andrade C, Meyer C, Marschalek R, Pombo-de-Oliveira MS, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia (2014) ARID5B polymorphism confers an increased risk to acquire specific MLL rearrangements in early childhood leukemia. *BMC Cancer* 14:127
30. Evans T-J, Milne E, Anderson D, de Klerk NH, Jamieson SE, Talseth-Palmer BA, Bowden NA, Holliday EG, Rudant J, Orsi L, Richardson E, Lavis L, Catchpoole D, Attia JR, Armstrong BK, Clavel J, Scott RJ (2014) Confirmation of childhood acute lymphoblastic leukemia variants, ARID5B and IKZF1, and interaction with parental environmental exposures. *PLoS ONE* 9:e110255
31. Fang D-H, Ji Q, Fan C-H, An Q, Li J (2014) Methionine synthase reductase A66G polymorphism and leukemia risk: evidence from published studies. *Leuk Lymphoma* 55:1910–1914
32. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018) *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
33. Forat-Yazdi M, Hosseini-Biouki F, Salehi J, Neamatzadeh H, Masoumi Dehshiri R, Sadri Z, Ghanizadeh F, Sheikhpour R, Zare-Zardini H (2016) Association Between RFC1 G80A Polymorphism and Acute Lymphoblastic Leukemia: a Review and Meta-Analysis of 10 Studies. *Iran J Ped Hematol Oncol* 6:52–63
34. Franco RF, Simões BP, Tone LG, Gabellini SM, Zago MA, Falcão RP (2001) The methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism decreases the risk of childhood acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 115:616–618
35. Gast A, Bermejo JL, Flohr T, Stanulla M, Burwinkel B, Schrappe M, Bartram CR, Hemminki K, Kumar R (2007) Folate metabolic gene polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Leukemia* 21:320–325

36. Gemmati D, Ongaro A, Scapoli GL, Della Porta M, Tognazzo S, Serino ML, Di Bona E, Rodeghiero F, Gilli G, Reverberi R, Caruso A, Pasello M, Pellati A, De Mattei M (2004) Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13:787–794
37. Gemmati D, De Mattei M, Catozzi L, Della Porta M, Serino ML, Ambrosio C, Cuneo A, Friso S, Krampera M, Orioli E, Zeri G, Ongaro A (2009) DHFR 19-bp insertion/deletion polymorphism and MTHFR C677T in adult acute lymphoblastic leukaemia: is the risk reduction due to intracellular folate unbalancing? *Am J Hematol* 84:526–529
38. Gocho Y, Yang JJ (2019) Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 134:793–797
39. Gómez-Gómez Y, Organista-Nava J, Villanueva-Flores F, Estrada-Brito JS, Rivera-Ramírez AB, Saavedra-Herrera MV, Jiménez-López MA, Illades-Aguilar B, Leyva-Vázquez MA (2019) Association Between the 5,10-MTHFR 677C>T and RFC1 80G>A Polymorphisms and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Arch Med Res* 50:175–180
40. Greaves M (2006) Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6:193–203
41. Han F, Tan Y, Cui W, Dong L, Li W (2013) Novel insights into etiologies of leukemia: a HuGE review and meta-analysis of CYP1A1 polymorphisms and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 178:493–507
42. He H, Zhai X, Liu X, Zheng J, Zhai Y, Gao F, Chen Y, Lu J (2017) Associations of NQO1 C609T and NQO1 C465T polymorphisms with acute leukemia risk: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Onco Targets Ther* 10:1793–1801
43. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Herausgeber (2014) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
44. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, Gustafsson G, Kristinsson J, Melbye M, Schmiegelow K (2004) Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst* 96:1549–1556
45. Huang X, Gao Y, He J, Cai J, Ta N, Jiang H, Zhu J, Zheng J (2016) The association between RFC1 G80A polymorphism and cancer susceptibility: Evidence from 33 studies. *J Cancer* 7:144–152
46. Hunger SP, Mullighan CG (2015) Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 373:1541–1552
47. Hur M, Park JY, Cho HC, Lee KM, Shin HY, Cho HI (2006) Methylene tetrahydrofolate reductase A1298C genotypes are associated with the risks of acute lymphoblastic leukaemia and chronic myelogenous leukaemia in the Korean population. *Clin Lab Haematol* 28:154–159
48. Hussain SR, Naqvi H, Raza ST, Ahmed F, Babu SG, Kumar A, Zaidi ZH, Mahdi F (2012) Methylene tetrahydrofolate reductase C677T genetic polymorphisms and risk of leukaemia among the North Indian population. *Cancer Epidemiol* 36:e227-231
49. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG (2013) Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 381:1943–1955

50. Jiang W-H, Wang X-T, Zheng L-D, Yan Q-Q, Chen L-L (2019) Relationship between NAT2 polymorphisms and onset risk of acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23:9259–9266
51. Kałużna EM, Strauss E, Świątek-Kościelna B, Zając-Spychała O, Gowin E, Nowak JS, Rembowska J, Januszkiewicz-Lewandowska D (2017) The methylenetetrahydrofolate reductase 677T-1298C haplotype is a risk factor for acute lymphoblastic leukemia in children. *Medicine (Baltimore)* 96:e9290
52. Kamel AM, Moussa HS, Ebid GT, Bu RR, Bhatia KG (2007) Synergistic effect of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphism as risk modifiers of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Canc Inst* 19:96–105
53. Karathanasis NV, Stiakaki E, Goulielmos GN, Kalmanti M (2011) The role of the methylenetetrahydrofolate reductase 677 and 1298 polymorphisms in Cretan children with acute lymphoblastic leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers* 15:5–10
54. Karathanasis NV, Stiakaki E, Goulielmos GN, Kalmanti M (2014) The Effect of RFC G80A Polymorphism in Cretan children with acute lymphoblastic leukemia and its interaction with MTHFR C677T and A1298C polymorphisms. *International Journal of Laboratory Hematology* 36:425–430
55. Kastner P, Dupuis A, Gaub M-P, Herbrecht R, Lutz P, Chan S (2013) Function of Ikaros as a tumor suppressor in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Blood Res* 3:1–13
56. Kennedy AE, Kamdar KY, Lupo PJ, Okcu MF, Scheurer ME, Dorak MT (2015) Genetic markers in a multi-ethnic sample for childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Leuk Lymphoma* 56:169–174
57. Kim HN, Kim Y-K, Lee I-K, Yang D-H, Lee J-J, Shin M-H, Park K-S, Choi J-S, Park MR, Jo DY, Won JH, Kwak J-Y, Kim H-J (2009) Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and hematological malignancies. *Leuk Res* 33:82–87
58. Kim NK, Chong SY, Jang MJ, Hong SH, Kim HS, Cho EK, Lee JA, Ahn MJ, Kim CS, Oh D (2006) Association of the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in Korean patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Res* 26:2879–2881
59. Kinlen L (2004) Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene* 23:6341–6348
60. Koppen IJN, Hermans FJR, Kaspers GJL (2010) Folate related gene polymorphisms and susceptibility to develop childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 148:3–14
61. Krajinovic M, Lamothe S, Labuda D, Lemieux-Blanchard E, Theoret Y, Moghrabi A, Sinnett D (2004) Role of MTHFR genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 103:252–257
62. Kreile M, Rots D, Piekuse L, Cebura E, Grutupa M, Kovalova Z, Lace B (2014) Lack of association between polymorphisms in genes MTHFR and MDR1 with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:9707–9711
63. Kreile M, Piekuse L, Rots D, Dobeles Z, Kovalova Z, Lace B (2016) Analysis of possible genetic risk factors contributing to development of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Latvian population. *Arch Med Sci* 12:479–485

64. Lautner-Csorba O, Gézsi A, Semsei AF, Antal P, Erdélyi DJ, Schermann G, Kutszegi N, Csordás K, Hegyi M, Kovács G, Falus A, Szalai C (2012) Candidate gene association study in pediatric acute lymphoblastic leukemia evaluated by Bayesian network based Bayesian multilevel analysis of relevance. *BMC Med Genomics* 5:42
65. Lautner-Csorba O, Gézsi A, Erdélyi DJ, Hullám G, Antal P, Semsei ÁF, Kutszegi N, Kovács G, Falus A, Szalai C (2013) Roles of genetic polymorphisms in the folate pathway in childhood acute lymphoblastic leukemia evaluated by Bayesian relevance and effect size analysis. *PLoS ONE* 8:e69843
66. Li S, Ren L, Fan L, Wang G (2015) IKZF1 rs4132601 polymorphism and acute lymphoblastic leukemia susceptibility: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 56:978–982
67. Li S, Ye J, Liang E, Zhou L, Yang M (2015) Association between MTHFR C677T polymorphism and risk of acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis based on 51 case-control studies. *Med Sci Monit* 21:740–748
68. Lightfoot TJ, Johnston WT, Painter D, Simpson J, Roman E, Skibola CF, Smith MT, Allan JM, Taylor GM, United Kingdom Childhood Cancer Study (2010) Genetic variation in the folate metabolic pathway and risk of childhood leukemia. *Blood* 115:3923–3929
69. Lin C-Y, Li M-J, Chang J-G, Liu S-C, Weng T, Wu K-H, Yang S-F, Huang F-K, Lo W-Y, Peng C-T (2014) High-resolution melting analyses for genetic variants in ARID5B and IKZF1 with childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility loci in Taiwan. *Blood Cells Mol Dis* 52:140–145
70. Linabery AM, Blommer CN, Spector LG, Davies SM, Robison LL, Ross JA (2013) ARID5B and IKZF1 variants, selected demographic factors, and childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Oncology Group. *Leuk Res* 37:936–942
71. Liu P, Zhang M, Xie X, Jin J, Holman CDJ (2016) Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase, dietary folate intake, and the risk of leukemia in adults. *Tumour Biol* 37:3265–3275
72. Lopes BA, Barbosa TC, Souza BKS, Poubel CP, Pombo-de-Oliveira MS, Emerenciano M, Brazilian Study Group for Childhood Leukemia (2017) IKZF1 Gene in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Interplay between Genetic Susceptibility and Somatic Abnormalities. *Cancer Prev Res (Phila)* 10:738–744
73. Lv H, Hu S-Y, Du Z-Z, Zhai Z, Cao L, Sun Y-N, Lu J, Li J, He H-L, Chai Y-H, Wang Y (2018) Gene polymorphisms in the folate metabolic pathway and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a case-control study in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 11:1724–1731
74. Lv L, Wu C, Sun H, Zhu S, Yang Y, Chen X, Fu H, Bao L (2010) Combined 677CC/1298AC genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) reduce susceptibility to precursor B lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Eur J Haematol* 84:506–512
75. Ma L-M, Yang H-P, Yang X-W, Ruan L-H (2019) Methionine synthase A2756G polymorphism influences pediatric acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis. *Biosci Rep* 39:
76. Mahjoub S, Chayeb V, Zitouni H, Ghali RM, Regaieg H, Almawi WY, Mahjoub T (2019) IKZF1 genetic variants rs4132601 and rs11978267 and acute lymphoblastic leukemia risk in Tunisian children: a case-control study. *BMC Med Genet* 20:
77. Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B (2018) The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 103:565–574

78. Matherly LH, Hou Z, Deng Y (2007) Human reduced folate carrier: translation of basic biology to cancer etiology and therapy. *Cancer Metastasis Rev* 26:111–128
79. Metayer C, Scélo G, Chokkalingam AP, Barcellos LF, Aldrich MC, Chang JS, Guha N, Urayama KY, Hansen HM, Block G, Kiley V, Wiencke JK, Wiemels JL, Buffler PA (2011) Genetic variants in the folate pathway and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control* 22:1243–1258
80. Milne E, Greenop KR, Scott RJ, Haber M, Norris MD, Attia J, Jamieson SE, Miller M, Bower C, Bailey HD, Dawson S, McCowage GB, de Klerk NH, van Bockxmeer FM, Armstrong BK (2015) Folate pathway gene polymorphisms, maternal folic acid use, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24:48–56
81. Mosaad YM, Abousamra NK, Elashery R, Fawzy IM, Eldein OAS, Sherief DM, El Azab HMM (2015) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in a cohort of Egyptian children. *Leuk Lymphoma* 56:2699–2705
82. Moulik RN, Parveen F, Kumar A, Awasthi S, Agrawal S (2014) MTHFR gene polymorphism in acute lymphoblastic leukemia among North Indian children: a case-control study and meta-analysis updated from 2011. *J Hum Genet* 59:397–404
83. Nakajima H, Watanabe N, Shibata F, Kitamura T, Ikeda Y, Handa M (2006) N-terminal region of CCAAT/enhancer-binding protein epsilon is critical for cell cycle arrest, apoptosis, and functional maturation during myeloid differentiation. *J Biol Chem* 281:14494–14502
84. Niemeyer C, Eggert A, Herausgeber (2018) *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
85. Nikbakht M, MalekZadeh K, Kumar Jha A, Askari M, Marwaha RK, Kaul D, Kaur J (2012) Polymorphisms of MTHFR and MTR genes are not related to susceptibility to childhood ALL in North India. *Exp Oncol* 34:43–48
86. Oh D, Kim NK, Jang MJ, Kim HC, Lee JH, Lee JA, Ahn MJ, Kim CS, Kim HS, Park S, Chio HS, Min YH, HOGS Investigators (2007) Association of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) polymorphisms in Korean patients with adult acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Res* 27:3419–3424
87. Oliveira E, Alves S, Quental S, Ferreira F, Norton L, Costa V, Amorim A, Prata MJ (2005) The MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in Portugal. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:425–429
88. Olsson L, Johansson B (2015) Ikaros and leukaemia. *British Journal of Haematology* 169:479–491
89. Orsi L, Rudant J, Bonaventure A, Goujon-Bellec S, Corda E, Evans T-J, Petit A, Bertrand Y, Nelken B, Robert A, Michel G, Sirvent N, Chastagner P, Ducassou S, Rialland X, Hémon D, Milne E, Scott RJ, Baruchel A, Clavel J (2012) Genetic polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: GWAS of the ESCALE study (SFCE). *Leukemia* 26:2561–2564
90. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JAE, Allan JM, Tomlinson IP, Taylor M, Greaves M, Houlston RS (2009) Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41:1006–1010

91. Pastorczak A, Górniak P, Sherborne A, Hosking F, Trelińska J, Lejman M, Szczepański T, Borowiec M, Fendler W, Kowalczyk J, Houlston RS, Młynarski W (2011) Role of 657del5 NBN mutation and 7p12.2 (IKZF1), 9p21 (CDKN2A), 10q21.2 (ARID5B) and 14q11.2 (CEBPE) variation and risk of childhood ALL in the Polish population. *Leuk Res* 35:1534–1536
92. Payne KJ, Dovat S (2011) Ikaros and tumor suppression in acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncog* 16:3–12
93. Pei J-S, Hsu C-M, Tsai C-W, Chang W-S, Ji H-X, Hsiao C-L, Miao C-E, Hsu Y-N, Bau D-T (2015) The association of methylenetetrahydrofolate reductase genotypes with the risk of childhood leukemia in Taiwan. *PLoS ONE* 10:e0119776
94. Petra BG, Janez J, Vita D (2007) Gene-gene interactions in the folate metabolic pathway influence the risk for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leuk Lymphoma* 48:786–792
95. Peyrouze P, Guihard S, Grardel N, Berthon C, Pottier N, Pigneux A, Cahn J-Y, Béné MC, Lhéritier V, Delabesse E, Macintyre E, Thomas X, Dombret H, Ifrah N, Cheok M (2012) Genetic polymorphisms in ARID5B, CEBPE, IKZF1 and CDKN2A in relation with risk of acute lymphoblastic leukaemia in adults: a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia (GRAALL) study. *Br J Haematol* 159:599–602
96. Pietrzyk JJ, Madetko-Talowska A, Bik-Multanowski M, Oltarzewski M (2009) Additional risk factor for the development of ALL. *Pediatr Blood Cancer* 53:515
97. Prasad RB, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Koehler R, Greaves M, Sheridan E, Gast A, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Taylor M, Pritchard-Jones K, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Houlston RS, Kumar R, Hemminki K (2010) Verification of the susceptibility loci on 7p12.2, 10q21.2, and 14q11.2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood* 115:1765–1767
98. Pui C-H, Robison LL, Look AT (2008) Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 371:1030–1043
99. Reddy H, Jamil K (2006) Polymorphisms in the MTHFR gene and their possible association with susceptibility to childhood acute lymphocytic leukemia in an Indian population. *Leuk Lymphoma* 47:1333–1339
100. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019) Krebs in Deutschland 2015/2016.
101. Robien K, Ulrich CM (2003) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 157:571–582
102. Ross JA, Linabery AM, Blommer CN, Langer EK, Spector LG, Hilden JM, Heerema NA, Radloff GA, Tower RL, Davies SM (2013) Genetic variants modify susceptibility to leukemia in infants: a Children’s Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer* 60:31–34
103. Rudant J, Orsi L, Bonaventure A, Goujon-Bellec S, Baruchel A, Petit A, Bertrand Y, Nelken B, Pasquet M, Michel G, Saumet L, Chastagner P, Ducassou S, Réguerre Y, Hémon D, Clavel J (2015) ARID5B, IKZF1 and non-genetic factors in the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia: the ESCALE study. *PLoS ONE* 10:e0121348
104. Ryoo H, Kong M, Kim Y, Lee C (2013) Identification of functional nucleotide and haplotype variants in the promoter of the CEBPE gene. *J Hum Genet* 58:600–603

105. Sadananda Adiga MN, Chandy S, Ramachandra N, Appaji L, Aruna Kumari BS, Ramaswamy G, Savithri HS, Krishnamoorthy L (2010) Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Indian J Cancer* 47:40–45
106. Sazawal S, Chaubey R, Kaur P, Chikkara S, Kumar B, Bakshi S, Arya LS, Raina V, Das Gupta A, Saxena R (2014) MTHFR Gene Polymorphisms and the Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults and Children: A Case Control Study in India. *Indian J Hematol Blood Transfus* 30:219–225
107. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich G, Gibson B, Heydrich C, Horibe K, Ishida Y, Liang D-C, Locatelli F, Michel G, Pieters R, Piette C, Pui C-H, Raimondi S, Silverman L, Stanulla M, Stark B, Winick N, Valsecchi MG (2013) Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31:2469–2476
108. Schmoll H-J (2006) *Kompandium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. 4. Auflage edition. Springer Berlin Heidelberg
109. Schnakenberg E, Mehles A, Cario G, Rehe K, Seidemann K, Schlegelberger B, Elsner HA, Welte KH, Schrappe M, Stanulla M (2005) Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia in a German study population. *BMC Med Genet* 6:23
110. Schuz J, Ahlbom A (2008) Exposure to electromagnetic fields and the risk of childhood leukaemia: a review. *Radiation Protection Dosimetry* 132:202–211
111. Schüz J, Erdmann F (2016) Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res* 47:607–614
112. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, Wechsler J, Yang J, Hayes J, Klein RJ, Zhang J, Wei L, Wu G, Rusch M, Nagahawatte P, Ma J, Chen S-C, Song G, Cheng J, Meyers P, Bhojwani D, Jhanwar S, Maslak P, Fleisher M, Littman J, Offit L, Rau-Murthy R, Fleischut MH, Corines M, Murali R, Gao X, Manschreck C, Kitzing T, Murty VV, Raimondi S, Kuiper RP, Simons A, Schiffman JD, Onel K, Plon SE, Wheeler D, Ritter D, Ziegler DS, Tucker K, Sutton R, Chenevix-Trench G, Li J, Huntsman DG, Hansford S, Senz J, Walsh T, Lee M, Hahn CN, Roberts K, King M-C, Lo SM, Levine RL, Viale A, Socci ND, Nathanson KL, Scott HS, Daly M, Lipkin SM, Lowe SW, Downing JR, Altshuler D, Sandlund JT, Horwitz MS, Mullighan CG, Offit K (2013) A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45:1226–1231
113. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijaykrishnan J, Papaemmanuil E, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, Gast A, Dobbins SE, Ma Y, Sheridan E, Taylor M, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JAE, Allan JM, Moorman AV, Harrison CJ, Tomlinson IP, Richards S, Zimmermann M, Szalai C, Semsei AF, Erdelyi DJ, Krajcinovic M, Sinnott D, Healy J, Gonzalez Neira A, Kawamata N, Ogawa S, Koeffler HP, Hemminki K, Greaves M, Houlston RS (2010) Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat Genet* 42:492–494
114. Silva RMS, Fontes ACL, Silva KA, Sant’Ana TA, Ramos FJ da C, Marques-Salles T de J, Pombo-de-Oliveira MS, Muniz MTC (2013) Polymorphisms involved in folate metabolism pathways and the risk of the development of childhood acute leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers* 17:147–152
115. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, Morgan G (1999) Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12810–12815

116. Tayel SI, El-Hefnway SM, Abo El-Fotoh WMM, El-Zayat RS (2019) The Genetic Variants of IKZF1 Gene Linked with the Growing Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Curr Mol Med* 19:32–39
117. te Winkel ML, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, de Jonge R, van Beek RD, van der Sluis IM, Hop WCJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM (2011) Germline variation in the MTHFR and MTRR genes determines the nadir of bone density in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Bone* 48:571–577
118. Thirumaran RK, Gast A, Flohr T, Burwinkel B, Bartram C, Hemminki K, Kumar R (2005) MTHFR genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 106:2590–2591; author reply 2591–2592
119. Tijchon E, Havinga J, van Leeuwen FN, Scheijen B (2013) B-lineage transcription factors and cooperating gene lesions required for leukemia development. *Leukemia* 27:541–552
120. Timuragaoglu A, Dizlek S, Uysalgil N, Tosun O, Yamac K (2006) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in adult patients with lymphoproliferative disorders and its effect on chemotherapy. *Ann Hematol* 85:863–868
121. Tong N, Fang Y, Li J, Wang M, Lu Q, Wang S, Tian Y, Rong L, Sun J, Xu J, Zhang Z (2010) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, serum methylenetetrahydrofolate reductase levels, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Cancer Sci* 101:782–786
122. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, Willman C, Neale G, Downing J, Raimondi SC, Pui C-H, Evans WE, Relling MV (2009) Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41:1001–1005
123. Urayama KY, Takagi M, Kawaguchi T, Matsuo K, Tanaka Y, Ayukawa Y, Arakawa Y, Hasegawa D, Yuza Y, Kaneko T, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Inukai T, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Kurosawa H, Nakamura K, Moriwaki K, Goto H, Sekinaka Y, Morita D, Kato M, Takita J, Tanaka T, Inazawa J, Koh K, Ishida Y, Ohara A, Mizutani S, Matsuda F, Manabe A (2018) Regional evaluation of childhood acute lymphoblastic leukemia genetic susceptibility loci among Japanese. *Sci Rep* 8:789
124. Vijayakrishnan J, Sherborne AL, Sawangpanich R, Hongeng S, Houlston RS, Pakakasama S (2010) Variation at 7p12.2 and 10q21.2 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk in the Thai population and may contribute to racial differences in leukemia incidence. *Leuk Lymphoma* 51:1870–1874
125. Wang F, Zhao Q, He H-R, Zhai Y-J, Lu J, Hu H-B, Zhou J-S, Yang Y-H, Li Y-J (2015) The association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and risk of leukemia in different populations: a meta-analysis of case-control studies. *Onco Targets Ther* 8:3277–3287
126. Wang H, Wang J, Zhao L, Liu X, Mi W (2012) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of acute lymphoblastic leukemia-evidence from an updated meta-analysis including 35 studies. *BMC Med Genet* 13:77
127. Wang J, Wu D, Sun A (2019) Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to leukemia: A meta-analysis. *Exp Mol Pathol* 108:137–142
128. Wang Y, Chen J, Li J, Deng J, Rui Y, Lu Q, Wang M, Tong N, Zhang Z, Fang Y (2013) Association of three polymorphisms in ARID5B, IKZF1 and CEBPE with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Gene* 524:203–207

129. Whetstine JR, Gifford AJ, Witt T, Liu XY, Flatley RM, Norris M, Haber M, Taub JW, Ravindranath Y, Matherly LH (2001) Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers. *Clin Cancer Res* 7:3416–3422
130. Wiemels JL, de Smith AJ, Xiao J, Lee S-T, Muench MO, Fomin ME, Zhou M, Hansen HM, Termuhlen A, Metayer C, Walsh KM (2016) A functional polymorphism in the CEBPE gene promoter influences acute lymphoblastic leukemia risk through interaction with the hematopoietic transcription factor Ikaros. *Leukemia* 30:1194–1197
131. Xia X, Duan Y, Cui J, Jiang J, Lin L, Peng X, Wang Y, Guo B, Liu S, Lei X (2017) Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene-gene interaction and haplotype with susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Chinese children. *Leuk Lymphoma* 58:1887–1892
132. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C, Pei D, Scheet P, Burchard EG, Eng C, Huntsman S, Torgerson DG, Dean M, Winick NJ, Martin PL, Camitta BM, Bowman WP, Willman CL, Carroll WL, Mullighan CG, Bhojwani D, Hunger SP, Pui C-H, Evans WE, Relling MV, Loh ML, Yang JJ (2013) Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst* 105:733–742
133. Xu H, Zhang H, Yang W, Yadav R, Morrison AC, Qian M, Devidas M, Liu Y, Perez-Andreu V, Zhao X, Gastier-Foster JM, Lupo PJ, Neale G, Raetz E, Larsen E, Bowman WP, Carroll WL, Winick N, Williams R, Hansen T, Holm J-C, Mardis E, Fulton R, Pui C-H, Zhang J, Mullighan CG, Evans WE, Hunger SP, Gupta R, Schmiegelow K, Loh ML, Relling MV, Yang JJ (2015) Inherited coding variants at the CDKN2A locus influence susceptibility to acute lymphoblastic leukaemia in children. *Nat Commun* 6:7553
134. Yamanaka R, Kim GD, Radomska HS, Lekstrom-Himes J, Smith LT, Antonson P, Tenen DG, Xanthopoulos KG (1997) CCAAT/enhancer binding protein epsilon is preferentially up-regulated during granulocytic differentiation and its functional versatility is determined by alternative use of promoters and differential splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:6462–6467
135. Yang J-L, Liu Y-N, Bi Y-Y, Wang H (2019) ARID5B gene polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Int J Hematol* 110:272–284
136. Yang L, Liu L, Wang J, Qiu L, Mi Y, Ma X, Xiao Z (2011) Polymorphisms in folate-related genes: impact on risk of adult acute lymphoblastic leukemia rather than pediatric in Han Chinese. *Leuk Lymphoma* 52:1770–1776
137. Yeoh AE-J, Lu Y, Chan JY-S, Chan YH, Ariffin H, Kham SK-Y, Quah TC (2010) Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia shows protection in Malay boys: results from the Malaysia-Singapore ALL Study Group. *Leuk Res* 34:276–283
138. Yokota T, Kanakura Y (2016) Genetic abnormalities associated with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci* 107:721–725
139. Zanrosso CW, Hatagima A, Emerenciano M, Ramos F, Figueiredo A, Félix TM, Segal SL, Giugliani R, Guigliani R, Muniz MTC, Pombo-de-Oliveira MS (2006) The role of methylenetetrahydrofolate reductase in acute lymphoblastic leukemia in a Brazilian mixed population. *Leuk Res* 30:477–481
140. Zhang B, Zhang W, Yan L, Wang D (2017) The association between MTHFR gene C677T polymorphism and ALL risk based on a meta-analysis involving 17,469 subjects. *Clin Chim Acta* 466:85–92

141. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, Walsh T, Lee MK, Loeb KR, Gulsuner S, Pritchard CC, Sanchez-Bonilla M, Delrow JJ, Basom RS, Forouhar M, Gyurkocza B, Schwartz BS, Neistadt B, Marquez R, Mariani CJ, Coats SA, Hofmann I, Lindsley RC, Williams DA, Abkowitz JL, Horwitz MS, King M-C, Godley LA, Shimamura A (2015) Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 47:180–185
142. Zhang X-X, Du Y-F, Zhai Y-J, Gao F, Yang Y-J, Ma X-C, Lu J, Zheng J (2015) A common genetic variation in CEBPE and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of the available evidence. *Onco Targets Ther* 8:2443–2451
143. Zhou X, Liao F, Zhang J, Qin Y, Xu H, Ding Z, Zhang Y, Zhang F (2018) Association of the independent polymorphisms in CDKN2A with susceptibility of acute lymphoblastic leukemia. *Biosci Rep* 38:
144. Zou R, He X, Wu Y, Tian X, You Y, Zheng M, Li W, Zou H, Liu H, Zhu X, Zhu C (2017) TS Gene Polymorphisms Correlate with Susceptibility to Acute Lymphocytic Leukemia in Children. *Med Sci Monit* 23:3095–3104
145. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S1 Leitlinie 2016.
146. Deutsches Kinderkrebsregister DKKR (1980-2017), Jahresbericht 2018.
147. Genome Decoration Page. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine

10 Danksagung

Mein abschließender Dank gilt all Jenen, die auf die eine oder andere Weise an der erfolgreichen Durchführung dieser Arbeit beteiligt waren. Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Direktor der Abteilung für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Bioinformatik, für den Vorschlag und die Übertragung dieses interessanten Themas bedanken. Außerdem unterstützte er mich als zuverlässiger Ansprechpartner bei allen aufkommenden Fragen durch seine konstruktiven Ratschläge und sein Fachwissen. Des Weiteren gilt mein Dank meinem Freund Lukas Schmitt, der mir vor allem in stressigen Phasen eine große Stütze ist und immer hinter mir steht. Bei meinen Eltern Doris und Robert Stini möchte ich mich zuletzt von Herzen bedanken, dass sie mich auf meinem gesamten Bildungsweg stets unterstützt und gefördert haben. Dieses Studium und diese Promotion wären ohne Sie nur schwer möglich gewesen. Danke, dass ihr immer für mich da seid und an mich glaubt!

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.