

Dirk Hose
Dr. med.

Aurora-Kinase Inhibition zur personalisierten und risikoadaptierten Therapie des Multiplen Myeloms

Geboren am 21. Juni 1969 in Gießen
Staatsexamen am 28. November 2001 an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Für zahlreiche maligne Erkrankungen, einschließlich des Multiplen Myeloms, wurde eine Assoziation von Aurora-Kinase Expression und genetischer Instabilität sowie zellulärer Proliferation beschrieben. In dieser Arbeit wurde die Expression von Aurora-A, -B und -C mittels Affymetrix DNA-Microarrays in 784 Proben einschließlich zweier unabhängiger Kohorten von 233 und 345 CD138-aufgereinigten malignen Plasmazellen bisher unbehandelter Myelom-Patienten untersucht. Chromosomale Aberrationen wurden durch ein umfassendes iFISH-Panel erfasst, die Proliferation primärer maligner Plasmazellen mittels Propidium-Iodid-Färbung und eines genexpressionsbasierten Proliferationsindex. Die inhibitorische Wirkung des klinischen Aurora-Kinase Inhibitors VX-680 auf die Proliferation von 20 humanen Myelomzell-Linien und die Apoptoserate von 5 primären Myelomzell-Proben wurde untersucht.

Aurora-A (14, 24 und 61%) und -B (3%) werden in verschiedenen Kohorten von Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit exprimiert, Aurora-C lediglich in Hoden-Bioptaten. Myelomzell-Proben mit nachweisbarer vs. nicht nachweisbarer Aurora-A Expression zeigen eine signifikant höhere Proliferationsrate, aber weder eine höhere absolute Anzahl chromosomaler Aberrationen (Aneuploidie) noch subklonaler Aberrationen (chromosomale Instabilität). Zugewinne der chromosomalen Region 1q21 sowie Deletionen von 13q14.3, beide mit Krankheitsprogression assoziiert, treten signifikant häufiger in Myelomzell-Proben mit nachweisbarer Aurora-A Expression auf.

Der pan-Aurora-Kinase Inhibitor VX-680 hemmt die Proliferation aller untersuchten Myelomzell-Linien und induziert Apoptose in allen primären Myelomzell-Proben in einer klinisch erreichbaren Dosierung.

Mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation behandelte Patienten, deren maligne Plasmazellen eine nachweisbare Expression von Aurora-A aufweisen, zeigen in beiden untersuchten Kohorten ein signifikant kürzeres ereignisfreies- sowie Gesamtüberleben. Diese prognostische Relevanz der Aurora-A Expression ist unabhängig von konventionellen prognostischen Faktoren wie dem Serum- β_2 -Mikroglobulin-Spiegel und der Einteilung nach dem internationalen Staging-System.

Eine Bestimmung der Aurora-Kinase Expression mittels Genexpressionsanalysen ermöglicht es, personalisiert und risikoadaptiert diejenigen Patienten mit Aurora-kinase Inhibitoren zu behandeln, deren maligne Plasmazellen diese Zielstruktur exprimieren.