



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Die Expression von Myeloblastin als potentielles Autoantigen bei  
der Chronischen Myeloischen Leukämie unter dem Einfluss von  
Imatinib und Interferon-alpha**

Autor: Tilman Bostel  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Hochhaus

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich zum einen mit der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie, bestehend aus Imatinib und pegyliertem Interferon (PEG-IFN) bei Patienten mit einer CML in chronischer Phase und zum anderen mit der molekularen Quantifizierung von Myeloblastin (MBN) unter verschiedenen Therapieformen (nur Imatinib, nur Interferon, Imatinib und Interferon). Bei MBN handelt es sich um ein Enzym, das bei vielen Patienten mit einer CML-Erkrankung in erhöhten Konzentrationen messbar ist. Vorausgehende Arbeiten konnten zeigen, dass es zu einer Propagation autoaggressiver zytotoxischer T-Lymphozyten gegen Leukämiezellen kommt, wenn diese exzessive einem antigenen Stimulus wie MBN ausgesetzt sind.

Es zeigte sich, dass die kombinierte Anwendung von Imatinib und PEG-IFN in hohen zytogenetischen und molekularen Remissionsraten resultiert. Die vorherrschenden dosislimitierenden Effekte einer kombinierten Anwendung dieser Substanzen waren die Zytopenien, welche aber weniger gehäuft auftraten, wenn die Kombinationstherapie konsekutiv mit einem zeitlichen Versatz von sechs Wochen verabreicht wurde nach einer einleitenden Imatinib-Sequenz. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren im Vergleich zu den hämatogenen seltener, meist nur leicht- oder mittelgradiger Natur und tolerabel.

Hinsichtlich der MBN-Expression zeigte sich unter Imatinib sowohl in Monotherapie, als auch in Kombination mit PEG-IFN ein starker suppressiver Effekt auf das Tumorpeptid. Dagegen wurde bei den meisten Patienten, die nur Interferon oder auch eine einleitende PEG-IFN-Sequenz im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Imatinib erhielten, eine Überexpression von MBN in den ersten sechs Therapiemonaten respirative ersten sechs Wochen beobachtet. In der Interferongruppe zeigte sich bei den Patienten mit Therapieansprechen (=mindestens partielle zytogenetische Remission) eine signifikant niedrigere MBN-Expression nach einem halben Therapiejahr verglichen zu den übrigen Patienten als Ausdruck einer Tumorlastreduktion. Somit könnte ein frühzeitiger Abfall der MBN-Expression nach initialer Überexpression unter Interferon-Therapie als positiver Prädiktor für ein Interferonansprechen dienen und Ausdruck einer T-zellvermittelten Immunantwort gegen Leukämiezellen sein.