

Christian Peter Wallenwein
Dr. med.

Toxische Effekte von Pentostatin und Forodesine auf hämatopoetische Progenitoren

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. D. Ho

Purinukleosidanaloga werden seit vielen Jahren erfolgreich zur Behandlung verschiedener maligner Erkrankungen in der Klinik eingesetzt. Neuere Generationen dieser Medikamente werden derzeit in klinischen Studien getestet und zeigen erfolgsversprechende Resultate. Über ihre *in vitro* Toxizität gegenüber den hämatopoetischen Progenitoren ist dennoch bisher wenig bekannt. In dieser Arbeit wurden zwei Vertreter der PNAs hinsichtlich ihrer *in vitro* Toxizität gegenüber diesen Zellen untersucht. Sowohl Pentostatin als Vertreter der älteren Generation, als auch Forodesine als Vertreter der neuen Generation, zeigten lediglich auf die „committed progenitors“ der Granulozyten-Makrophagen-Reihe einen toxischen Effekt, der mit den klinischen Erkenntnissen gut korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass andere „committed progenitors“ und insbesondere die primitiveren hämatopoetischen Progenitoren davon nicht betroffen sind. Ein toxischer Effekt auf diese den Stammzellen sehr nahen Vorläufer konnte weder in der myeloischen, noch in der lymphatischen Reihe nachgewiesen werden. Forodesine zeigte in den Versuchen eine tendenziell etwas geringere Toxizität als Pentostatin mit nur minimalen zytotoxischen Effekten. Es war vor allem hinsichtlich der primitivsten Vorläuferzellen sogar in der Lage toxische Effekte des Pentostatins abzumildern und hat auf diese Zellen *in vitro* keinen negativen Einfluss.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse konnten eine Lücke in der Datenlage bezüglich des Pentostatins schließen, machen aber auch berechtigte Hoffnung auf einen sicheren Einsatz des Forodesines als verträgliches Medikament bei verschiedenen malignen Erkrankungen. Insbesondere die Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder Antikörpern erscheint aufgrund dieser Daten als besonders vielversprechend und sollte Einzug in klinische Studien finden. Bei der Behandlung der ALL bilden die vorgelegten Daten eine Grundlage zum Einsatz in der Vorbereitung zu einer autologen Stammzelltransplantation.