



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

**Präklinische Untersuchungen zur Wirksamkeit des neuen HSP90-Inhibitors AU922 allein und in Kombination mit dem BCR-ABL-Inhibitor Imatinib zur Therapieoptimierung der chronischen myeloischen Leukämie**

Autor: Joshua Weigt  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. M. C. Müller

Die Einführung von Imatinib revolutionierte die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie und ist heute weltweit Goldstandard. Im Verlauf der Therapie können jedoch Unverträglichkeiten und Resistenzen gegenüber Imatinib auftreten. Nachfolgepräparate (Nilotinib, Dasatinib) sind bei ausgewählten Hochresistenzmutationen primär wirksam, Ausnahme ist jedoch die komplett resistente Gatekeeper-Mutation T315I. Auch der T315I-BCR-ABL-Inhibitor Ponatinib kann aufgrund erhöhter Prävalenz von thrombembolischen Ereignissen (ca. 25% der Patienten) klinisch nur in besonderen Ausnahmefällen eingesetzt werden (O'Hare, Shakespeare et al. 2009; Cortes, Digumarti et al. 2013) (Prasad and Mailankody 2014) (Miller, Bruno et al. 2014). Eine Stammzelltransplantation als letzte Therapieoption kann wiederum nur selektierten Patienten angeboten werden. Aus diesen Gründen ist die Entwicklung neuer Methoden zur Behandlung der T315I-Mutation weiterhin im Fokus hämatologisch-onkologischer Forschung. Für HSP90-Inhibitoren liegen experimentelle Daten vor, die zeigen, dass diese einen antiproliferativen Effekt gegenüber unmutierten und mutierten BCR-ABL positiven hämatopoetischen Progenitorzellen haben. Für T315I-exprimierende Progenitoren ist darüber hinaus eine präferentiell stärkere Inhibition durch den HSP90-Hemmer NVP-AU922 beschrieben (Peng, Brain et al. 2007; Tauchi, Okabe et al. 2011)

Anhand der uns vorliegenden Experimente ist die Kombination aus NVP-AU922 und Imatinib antiproliferativ wirksam gegenüber Wildtyp-BCR-ABL-Zellen sowie mutierten Ba/F3<sup>E255K</sup> - Zellen. In Ba/F3<sup>T315I</sup> - und BCR-ABL-negativen Ba/F3<sup>SR $\alpha$</sup>  - Zellen jedoch ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen. Des Weiteren gibt es in den von uns durchgeführten Mutationsassays keine Hinweise dafür, dass NVP-AU922 in Kombination mit TKI im Ba/F3- Zelllinienmodell die Selektion von Resistenzmutationen (inkl. T315I-Mutation) inhibiert. Allerdings ist NVP-AU922 in der Monotherapie gegenüber T315I-BCR-ABL-positiven Zellen antiproliferativ wirksam bei gleichzeitiger Inhibition der T315I-BCR-ABL-Expression. Zudem scheint in *ex vivo* behandelten Progenitorzellen von neu diagnostizierten CML-Patienten ein tendenziell differentieller antileukämischer Effekt vorzuliegen, obgleich das Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Zusammengenommen stützen diese Daten die Hypothese, dass NVP-AU922 in Kombination mit Imatinib BCR-ABL-Resistenzmutationen auf Proteinebene inhibiert. Zudem ist NVP-AU922 in der Monotherapie gegen T315I-BCR-ABL im nanomolaren Bereich wirksam. Aus diesen Gründen sollte NVP-AU922 in klinischen Therapiestudien weiter untersucht werden, um die infauste Prognose von T315I-BCR-ABL positiven Patienten langfristig weiter zu verbessern.