

Julian Topaly

Dr. med.

Experimentelle Untersuchungen zur Kombinationstherapie der chronischen myeloischen Leukämie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor STI571

Geboren am 09.11.1973 in Pustschino, Gebiet Moskau, Russland

Reifeprüfung im Juli 1990 in Pustschino, Gebiet Moskau, Russland

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom September 1990 bis Juli 1996 an der Russischen Staatlichen Medizinischen Universität, Moskau, Russland, (abgeschlossenes Studium) und vom SS/WS 1997 bis SS 1998 an der Universität Heidelberg (Praktisches Jahr)

Staatsexamen am 10.11.1998 an der Universität Heidelberg

Institut: Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Prof. Dr. med. W.J. Zeller

Die chronische myeloische Leukämie (CML) wird durch die Translokation der Chromosomen 9 und 22 verursacht, bei der das BCR-ABL-Fusionsgen entsteht, das eine erhöhte Tyrosinkinase (TK)-Aktivität aufweist. Die Entwicklung des TK-Inhibitors STI571 hat einen großen Fortschritt bei der Therapie dieser Erkrankung gebracht. Je nach Erkrankungsstadium sprechen bis zu 90% der CML-Patienten mit einer Normalisierung des Blutbildes und ca. 50% der Patienten mit weitgehenden zytogenetischen Remissionen auf eine Behandlung mit STI571 an. Nichtsdestotrotz kommt es bei einem Teil der Patienten unter STI571-Therapie zu einem Rezidiv der Erkrankung.

Eine weitere Reduktion der verbleibenden Leukämiezellen ist durch eine Kombinationstherapie zu erwarten. In dieser Arbeit wurde systematisch untersucht, welche Substanzen mit STI571 synergistisch auf CML-Zellen wirken. Für die quantitative Auswertung der Kombinationseffekte wurde die *Median-Effect-Methode* von Chou und Talalay angewendet. Nach dieser Methode wird ein Kombinationsindex (CI) berechnet, der bei Werten <1 Synergismus, >1 Antagonismus und $=1$ Additivität anzeigt. Es hat sich gezeigt, dass es meistens bei steigender Wachstumshemmung zu einer Zunahme des Synergismus kommt. Ein signifikanter Synergismus (bei 75% Wachstumshemmung) fand sich bei der CML-Zelllinie BV173 für STI571-Kombinationen mit Cytarabin, Etoposid, Mitoxantron, Treosulfan, Mafosfamid, Idarubicin, Carboplatin, Thiotepa, γ -Bestrahlung und

Dexamethason. Ein Teil dieser Kombinationen wurde auch an anderen CML-Zelllinien getestet und führte zu ähnlichen Ergebnissen. CI-Werte der Kombinationen mit Gemcitabin, Busulfan, Hydroxyurea, Docetaxel, Fludarabin, Methotrexat, Cladribin, Nimustin und Topotecan unterschieden sich nicht signifikant von 1 (rein additiver Effekt). Ergebnisse mit primären CML-Vorläuferzellen im *Colony-Forming-Assay* entsprachen tendenziell den Beobachtungen mit CML-Zelllinien im MTT-Assay. Untersuchungen an BCR-ABL-negativen Zelllinien und primären Zellen zeigten keine Verstärkung der zytotoxischen Wirkung chemotherapeutischer Substanzen oder der γ -Bestrahlung durch STI571. Demzufolge führt STI571 zu einer Zunahme des therapeutischen Index der genannten zytostatischen Substanzen bzw. der γ -Bestrahlung.

Die hier vorgestellten klinischen Daten schaffen die Grundlage für das Design klinischer Studien zur Kombinationstherapie mit STI571.