



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Die Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Multidrug-Resistenz und Apoptose bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie jeweils vor und unter Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor STI571**

Autor: Christine Herrle  
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Neumaier

Das 2-Phenylaminopyrimidinderivat STI571 wurde gezielt als selektiver Inhibitor von Tyrosinkinasen auf molekularer Ebene entwickelt. STI571 stellt ein neues innovatives Medikament in der Behandlung der CML dar. Es hemmt kompetitiv die Tyrosinkinasen BCR-ABL, ABL, TEL-ABL, PDF-R, TEL-PDGF-R, TEL-ARG und c-kit. Tyrosinkinasen binden ATP und übertragen Phosphatgruppen von ATP auf Tyrosinreste verschiedener Substrate. Dies ist im Fall von BCR-ABL verantwortlich für die exzessive Proliferation myeloischer Zellen. Die Inhibition der BCR-ABL-Kinaseaktivität durch STI571 führt zur Induktion von Apoptose.

Klinische Studien zeigten den therapeutischen Effekt von STI571. Neben vielversprechenden Ergebnissen mit hohen Raten von hämatologischen und zytogenetischen Ansprechen auf die Therapie mit STI571 wurden jedoch auch Resistenzentwicklungen in vitro und in vivo beobachtet. In der Literatur wurden mehrere Hypothesen wie die Induktion eines Multidrug-Resistenz (MDR)-Phänotyps, die mögliche Überexpression des BCR-ABL-Proteins, die genomische Amplifikation von BCR-ABL, Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne und gesteigerte Serumspiegel von  $\alpha$ -1 saurem Glykoprotein beschrieben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 36 CML-Patienten, von denen sich 30 in der Blastenkrise, 5 in der Akzelerationsphase und einer in der chronischen Phase der CML befanden, untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten vor STI571-Therapie betrug 62,2 Jahre. Es wurden 30 Patienten vor STI571-Therapie und 32 Patienten unter der Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor untersucht.

In Bezug auf die hämatologischen Parameter zeigte sich unter der STI571-Therapie eine statistisch signifikante Verminderung des prozentualen Anteils der Gesamtblasten, der CD34+ Blasten sowie eine statistische Zunahme des Anteils reifer neutrophiler Granulozyten. Bei 7 Patienten (27%) konnte kein Abfall der Gesamtblasten und bei 6 Patienten (23%) konnte kein Abfall der CD34+ Blasten beobachtet werden.

Weiterhin haben wir uns mit dem MDR-Phänotyp und der Funktionalität von Pgp und MRP1 bei CML-Patienten beschäftigt. Wir konnten auf CD34+ Blasten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Antigenexpression für Pgp, MRP1 und LRP, sowie der Funktion von Pgp und MRP1 vor und unter STI571-Therapie nachweisen. In unserer Arbeit stellten die CD34+ Blasten die funktionell aktivste Zellpopulation des peripheren Blutes dar. Auch bei CD34+ Blasten konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Antigenexpression und der Funktionalität bei Patienten mit und ohne Vortherapie mit MDR-related drugs finden. Unsere Resultate zeigen außerdem, dass CML-Patienten vor und unter STI-Therapie keine generell höhere Expression der Proteine Pgp, MRP1 und LRP auf Zellen des peripheren Blutes aufweisen als das Kontrollkollektiv.

Zudem untersuchten wir die Spontanapoptoserate sowie die Apoptoseinduktion vor und unter STI571-Therapie bei CML-Patienten. Wir konnten in vitro keine statistisch signifikanten Unterschiede der Spontanapoptoserate bei CD34+ Blasten bei CML-Patienten vor und unter STI571-Therapie nachweisen. Es zeigte sich dagegen in vitro, dass vor allem bei der spätapoptotischen Fraktion der CD34+ Blasten, Apoptose statistisch signifikant induzierbar ist.

Wir konnten außerdem bei Patienten mit fehlendem Abfall der CD34+ Blasten im peripheren Blut unter der Therapie mit STI571 keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Immunphänotyps, der Funktionalität, der Spontanapoptoserate und der Apoptoseinduktion im Vergleich zu den Patienten mit Abfall der CD34+ Blasten beobachten.

Wir können aus unseren Studiendaten folgern, dass STI571 auf die Hochregulierung der MDR-Transportpumpen Pgp, MRP1 und LRP auf CD34+ Blasten des peripheren Blutes von CML-Patienten keinen Einfluß hat. STI571 fällt somit nicht unter die Gruppe der MDR-related drugs. Weiterhin konnten wir nachweisen, dass STI571 in vitro Apoptose induziert. Die Höhe der Apoptoseinduktion ist jedoch kein geeigneter Screeningtest, um das Ansprechen gegenüber STI571-Therapie nachzuweisen. Es existiert noch kein in vitro Screening-Test, der die in vivo Wirkung von STI571 bei CML vorhersagt. Dies müsste im Rahmen weiterer Arbeiten untersucht werden.