



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

BCR-ABL-Mutationsanalytik im Rahmen der Zweitlinientherapie mit Dasatinib nach Imatinib-Versagen von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie

Autor: Jana Hoffmann
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Hochhaus

Die Identifikation des Philadelphia-Chromosoms und der BCR-ABL-Translokation bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) ermöglichte die Entwicklung neuer molekular zielgerichteter Wirkstoffe, die direkt am Pathomechanismus der Erkrankung ansetzen. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wird heute als Erstlinientherapie zur Behandlung der CML eingesetzt. Obwohl durch die Gabe von Imatinib hohe Ansprechraten erreicht werden können, stellt die Imatinib-Resistenz eine seltene, aber wichtige Problematik dar. Punktmutationen im Bereich der BCR-ABL-Tyrosinkinasedomäne bilden die häufigste Ursache für eine Resistenzentwicklung.

Im ersten Teil der Arbeit wurde das Verfahren der denaturierenden Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (D-HPLC) zur Mutationsdiagnostik in unserem Labor etabliert und anhand eines großen Patientenkollektivs auf seine Zuverlässigkeit hin überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass sich die D-HPLC als schnelles, kosteneffizientes und sensitives Verfahren eignet und als Screening-Methode eingesetzt werden kann. Mittels D-HPLC konnten im Rahmen dieser Studie 51 verschiedene BCR-ABL-Mutationen nachgewiesen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde Dasatinib, ein neuer oral hochpotenter Inhibitor der BCR-ABL- und SRC-Family-Kinasen (SFK), bei 394 Patienten mit Imatinib-resistenter oder -intoleranter CML im Rahmen einer internationalen Phase-II-Studie eingesetzt und auf seine klinische Wirksamkeit hin untersucht. Nach durchschnittlich achtmonatiger Beobachtung konnte in allen Phasen ein signifikantes hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen gesehen werden.

Diese guten Ansprechraten sind unter anderem durch die Wirksamkeit von Dasatinib bei Imatinib-resistenten Mutationen zurückzuführen, die bei 51% der Patienten nachgewiesen wurden. Im Rahmen unserer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen von Mutationen mit einem Dasatinib-IC₅₀-Wert unter 3nM ein besseres Ansprechen erreicht werden kann, als bei Vorliegen von Mutationen mit IC₅₀-Wert größer 3nM. Die einzige Mutation, gegen die sich Dasatinib als unwirksam erwies, war die Mutation T315I, was bereits in präklinischen Studien beschrieben wurde. Patienten ohne nachweisbare BCR-ABL Mutation zeigten keinen Unterschied bezüglich des Ansprechens zu Patienten mit Mutation. Dies impliziert, dass Dasatinib auch andere Resistenzmechanismen überwinden kann. Einer der wichtigsten scheint die Inhibition der SFK durch Dasatinib zu sein.

Im Verlauf unseres Beobachtungszeitraums kam es unter Dasatinib Behandlung allerdings auch zum Auftreten neuer Mutationen (F317L, T315I, G507E), welche teilweise mit einem starken Wiederanstieg der BCR-ABL-Transkripte und somit mit Verlust des Therapieansprechens einherging. Diesbezügliche Auswirkungen auf das Langzeitansprechen und das Langzeitüberleben sowie sich daraus ergebende Konsequenzen für die Dasatinib-Therapie müssen abgewartet werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass sich das Verfahren der D-HPLC zum BCR-ABL Mutationsscreening vor und während der Behandlung mit Dasatinib eignet. Regelmäßige Mutationsuntersuchungen scheinen für die Beurteilung des Therapieansprechens empfehlenswert, da sich dadurch Resistenzentwicklungen durch Mutationen frühzeitig erkennen lassen. Die im Rahmen dieser Phase-II-Studie beobachteten Ansprechraten könnten dazu führen, dass Dasatinib nicht nur als Behandlungskonzept für Patienten mit Imatinib-resistenter oder -intoleranter CML getestet wird, sondern möglicherweise auch bei neu-diagnostizierter CML.