



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

**MDR1 als pharmakogenetischer Marker für die Vorhersage von
Ansprechen und Überleben bei der chronischen myeloischen Leukämie
(CML) unter Zweitlinienbehandlung mit Nilotinib nach Imatinib-Resistenz**

Autor: Mridul Agrawal
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. C. Müller

Die Einführung der Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) Nilotinib und Dasatinib erfordert eine frühzeitige Risikostratifizierung zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Trotz insgesamt hoher Ansprechraten unter der Erstlinientherapie mit Imatinib werden bei einem signifikanten Anteil von Patienten Resistenzen auf die Primärbehandlung beschrieben. Neben Punktmutation in der BCR-ABL-Kinasedomäne als häufigste Resistenzursache werden auch zahlreiche BCR-ABL-unabhängige Resistenzmechanismen, wie z.B. das Effluxtransporterprotein MDR1 (Multidrug resistance protein 1) diskutiert.

Bisher ist nicht bekannt, inwiefern die Expression der messenger Ribonukleinsäure (mRNA) von MDR1 als pharmakogenetischer Marker eine Vorhersage von Ansprechen und Überleben bei der CML unter einer Zweitlinienbehandlung mit Nilotinib nach Imatinib-Resistenz erlaubt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung molekularer Prädiktoren hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für das Erreichen der in den aktuellen Leitlinien definierten Endpunkte MMR, CCyR und PFS unter einer Nilotinib-Behandlung. Desweiteren wurde die Inzidenz der drei häufigsten SNPs in MDR1, sowie ihre Relevanz für die unterschiedliche Genexpression von MDR1 geprüft. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit (i) hoher MDR1-Expression (MDR1/GUS-Quotienten $\geq 2,0$) zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz signifikant höhere kumulative Inzidenzen von MMR, CCyR, sowie des PFS zum Zwei- und Vierjahreszeitpunkt aufwiesen als Patienten mit niedriger MDR1-Expression (MDR1/GUS-Quotienten $< 2,0$). (ii) Die BCR-ABL-Genexpression zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz zeigte sich als unabhängiger, prognostischer Marker für das Erreichen einer MMR. (iii) Die gemeinsame Bestimmung der MDR1- und BCR-ABL-Genexpression erlaubt eine kombinierte Risikostratifizierung für das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit Nilotinib nach Imatinib-Versagen. (iv) BCR-ABL-Resistenzmutationen erweisen sich als prognostisch relevant und ermöglichten eine Vorhersage des PFS. (v) Polymorphismen im MDR1-Gen an den Positionen 1236, sowie 2677 waren mit einer erhöhten mRNA-Expression assoziiert.

Eine zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz auftretende Überexpression von MDR1 erlaubt daher möglicherweise die frühzeitige Identifikation von Patientengruppen, die von einer Behandlung mit Nilotinib profitieren. Die dabei durch hohe MDR1-Expression vermittelte Imatinib-Resistenz kann folglich durch eine Therapie mit Nilotinib (höhere BCR-ABL-Spezifität, sowie niedrigere IC50-Werte) überwunden werden. Das Auftreten von SNPs liefert eine mögliche Erklärung für die überschießende Genexpression infolge eines fehlerhaft translatierten MDR1-Proteins. Die hier beschriebenen Daten könnten zu einer weiteren Individualisierung der medikamentösen Tumorthherapie bei der CML beitragen und befinden sich in der Validierung im Rahmen einer Phase-III Studie (NCT00519090), welche den Einsatz von Nilotinib in der Erstlinienbehandlung untersucht (Dietz et al., 2014).