



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

**Die Rolle von Influx- und Effluxkanälen in der Prädiktion der  
therapiefreien Remission bei Patienten mit chronischer myeloischer  
Leukämie**

Autor: Sébastien Rinaldetti  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktormutter: Prof. Dr. S. Saussele

In kürzlich publizierten Studien konnte gezeigt werden, dass bei CML-Patienten mit tiefem molekularem Ansprechen ein Absetzversuch der Tyrosinkinase Inhibitor (TKI)-Therapie unter bestimmten Voraussetzungen als sicher eingestuft werden kann. Als Prädiktoren für eine therapiefreie Remission gelten die vorherige Dauer der Therapie und die Dauer des tiefen molekularen Ansprechens. Alter, BCR-ABL Transkript-Level, Geschlecht und Risiko-Scores hingegen scheinen keinen Einfluss auf die TFR zu haben. Darüber hinaus scheint das Immunsystem eine übergeordnete Rolle zu spielen, da die Anzahl von NK-Zellen und CD86+ dendritischen Zellen signifikant mit dem Erhalt der TFR korrelieren. Bislang wurde jedoch der Einfluss der Pharmakogenetik auf die TFR noch nicht analysiert. Die In- und Effluxkanäle ABCG2, ABCB1 und OCT1 sind bekannt für ihre Rolle in der CML Progression bzw. Resistenzentwicklung. In dieser Arbeit wurde anhand des ABCG2/ABCB1/OCT1-Transkript-Levels getestet, ob eine konstitutionelle Disposition für eine TFR bei CML Patienten besteht.

In unserer Kohorte haben 132 CML Patienten den TKI (davon 87% mit Imatinib in Erstlinientherapie) im Rahmen der EURO-SKI abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Absetzens wurde die Expression von ABCG2, ABCB1 und OCT1 anhand absoluter Quantifizierung mittels Plasmidstandards (Referenzgen: GUSB) an Leukozyten-RNA aus dem peripheren Blut gemessen. Mittels der minimal p-value Methode und nach Bonferroni-Adjustierung wurden jeweils die signifikanten *Cutoffs* eruiert. Im Rahmen eines multivariaten Cox Regressionsmodell wurden die einzelnen Variablen auf ihre Unabhängigkeit bezüglich der TFR Prädiktivität hin getestet. Als *Relapse* wurde der Zeitpunkt des MMR Verlustes definiert.

Die teilnehmenden 132 CML Patienten wiesen in dieser Substudie eine TFR-Rate von 54% nach TKI-Absetzen auf. Die *Cutoff*-Analysen ergaben nur für den Effluxkanal ABCG2 eine signifikante Risikostratifizierung. Bei Patienten mit einem ABCG2/GUSB Transkript-Level über 4.5‰ (n=93) verbleiben 30 Monate nach Absetzen des TKI 47% in TFR. Bei Patienten mit einer ABCG2 Expression unter oder gleich 4.5‰ (n=39) beträgt die TFR-Rate 30 Monate nach Absetzen des TKI 67% (p=0.043). ABCB1 und OCT1 zeigen, im Gegensatz zu ABCG2, eine signifikant differentielle Transkriptexpression im Vergleich zu gesunden Probanden. ABCG2 war das einzige Transporter-Gen das in den Multivariatanalysen als unabhängiger Prädiktor verblieb. Im Cox Regressionsmodell hatten Patienten mit einem ABCG2 *Cutoff* über 4.5‰ ein zweifach erhöhtes *Relapse*-Risiko. Ein weiterer unabhängiger Prädiktor in der Multivariatanalyse, war die Transkriptvariante e13a2, welche auch eine signifikante Risikostratifizierung in Bezug auf *Relapse* erlaubte (p=0.015). Die e13a2 Transkriptvariante zeigte wie ABCG2 ein zweifach erhöhtes *Relapse*-Risiko (HR 1.90 versus 2.00, CI 1.05-3.70 versus 1.14-3.30).

Die Suche nach neuen Biomarkern bzw. potentiellen BCR-ABL-Surrogatmarkern wird zukünftige CML Forschungsinitiativen entscheidend prägen. ABCG2 und die Transkriptvariante e13a2 können vielversprechende Biomarker für ein zukünftiges molekulares TFR-Screening von CML Patienten sein.