



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

**Präklinische Untersuchung von Eltrombopag in einem
patientenabgeleiteten Xenograftmodell Myelodysplastischer
Syndrome**

Autor: Nanni Schmitt
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. D. Nowak

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe klonaler hämatopoetischer Stammzellerkrankungen des Knochenmarks, die durch eine ineffektive Hämatopoese gekennzeichnet sind. Diese zeichnet sich unter anderem durch Zytopenien im peripheren Blut sowie einer Prädisposition für die Transformation in eine akute myeloische Leukämie aus. Die Thrombozytopenie stellt dabei eine häufige Komplikation bei Patienten mit MDS dar. Um Blutungsereignisse zu verhindern, sind viele thrombozytopenen MDS-Patienten auf Thrombozytentransfusionen angewiesen, die zwar eine kurzfristige therapeutische Linderung bieten, aber mit erheblichen klinischen Risiken wie einer Alloimmunisierung oder transfusionsbedingten Reaktionen verbunden sind. Diesbezüglich standen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten wie Eltrombopag (EPAG) als alternative Behandlungsoption thrombozytopenen MDS-Patienten bereits im Fokus klinischer Studien. Trotz vielversprechender Ergebnisse existieren allerdings bis heute Vorbehalte, dass diese wachstumsrezeptor-stimulierenden Substanzen die Krankheitsprogression in MDS-Patienten fördern könnten.

Diese Vorbehalte gründen auf den Ergebnissen einer klinischen Studie eines anderen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (Romiplostim) an MDS-Patienten, in der es zu einem transienten Anstieg von leukämischen Blasten im Blut von Patienten kam, was zu ihrem vorzeitigen Abbruch führte. In einer Follow-up-Studie konnte der Verdacht der Progressionsförderung weitestgehend entkräftet werden. Dennoch ist dieser Fall ein Beispiel für das grundlegende Problem, dass es aufgrund der Heterogenität von MDS bei der Durchführung klinischer Studien schwierig sein kann, eindeutig zwischen substanzinduzierten Effekten und dem natürlichen Krankheitsverlauf als Ursache eines Progresses zu unterscheiden. Ein möglicher Lösungsansatz für dieses entscheidende Problem stellen ergänzende präklinische Versuche mit primären MDS-Patientenzellen dar. In diesem Zusammenhang ist es unserer Arbeitsgruppe gelungen, ein patientenabgeleitetes Xenograft (PDX)-Modell für MDS zu etablieren. Die hier dargestellte Arbeit demonstriert zum ersten Mal, dass dieses MDS-PDX-Modell als präklinische Plattform nutzbar ist, um aktuelle klinische Fragestellungen zu beantworten.

Dazu wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten EPAG in unserem MDS-PDX-Modell untersucht. Diese präklinische Studie umfasste $n = 49$ PDX, die aus $n = 9$ MDS-Patientenproben generiert wurden. Mittels Durchflusszytometrie und Gesamt-Exom-Sequenzierung konnten klinische Parameter wie die Anzahl der humanen Thrombozyten im peripheren Blut und die molekulare klonale Zusammensetzung der humanen Knochenmarkzellen in den PDX mit hoher Zuverlässigkeit über eine Behandlungsdauer von 18-24 Wochen beobachtet werden. Im Gegensatz zu klinischen Studien am Menschen erlaubte dieser Versuchsaufbau vehikelkontrollierte Experimente in Replikaten auf patientenindividueller Ebene sowie die Differenzierung von substanzspezifischen Effekten und natürlichem Krankheitsverlauf. Es konnte gezeigt werden, dass EPAG die humane Thrombopoese in MDS-PDX wirksam stimulierte, ohne die klonale Zusammensetzung der Patientenproben nachteilig zu beeinflussen. Dies erbrachte den Beweis, dass unser MDS-PDX-Modell ein nützliches Werkzeug zur Durchführung patientenindividueller und vehikelkontrollierter Tests von Therapeutika zur Behandlung von MDS in Ergänzung zu klinischen Studien darstellt.