



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

**ESPL1, PTTG1 und PTTG1IP Transkriptspiegel als molekulare  
Marker für das Ansprechverhalten von Patienten mit chronischer  
myeloischer Leukämie auf Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren**

Autor: Eva Louise Christiani  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. W. Seifarth

Als chronische myeloische Leukämie (CML) wird eine klonale hämatopoetische Stammzellerkrankung bezeichnet. Etwa 10 – 15 % der Patienten sprechen nicht auf die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) an, was mit einem schlechteren *Outcome* einhergeht. Die Progression der Erkrankung korreliert mit einer Überaktivität des mitotischen Schlüsselproteins Separase. Eine Überexpression seines Gens *ESPL1* wird mit der Karzinogenese einiger Tumorentitäten assoziiert. Eine unerwünschte Aktivierung der Separase wird unter anderem durch die Bindung von Securin verhindert, welches für den Transport über die Kernmembran in den Nukleus das Hilfsprotein PTTG1IP benötigt. Bislang war nicht bekannt, ob ein für die Karzinogenese entscheidendes Zusammenspiel dieser drei Gene vorliegt und inwieweit aberrante Expressionen bei CML-Patienten bestehen. Ziel der Arbeit war es, zu ermitteln, ob eine Quantifizierung der Transkripte der Gene *ESPL1*/Separase, *PTTG1*/Securin und *PTTG1IP*/PTTG1IP zu Beginn der Erkrankung eine individualisierte Vorhersage des Ansprechverhaltens von Patienten unter TKI-Therapie ermöglicht.

Hierfür wurden cDNA-Proben von 97 CML-Patienten und 51 gesunden Kontrollpersonen mithilfe der quantitativen Reverse-Transkriptase-PCR (LightCycler) analysiert. Die Quantifizierung der relativen Genexpression erfolgte über die Berechnung der  $\Delta\text{-C}_t$ -Werte. Die CML-Patienten wurden anhand des 12-Monatskriteriums (Erreichen von  $\text{MMR} = \text{Log}(\text{BCR-ABL1}/\text{GUSB}) 0,10\% \text{ IS}$ ) für die zu untersuchenden Patientenkohorten (gute Ansprecher (TKI *Responder*  $n=46$ ) *versus* schlechte Ansprecher (TKI *Non-Responder*  $n=51$ )) selektiert. Weiterhin erfolgte eine Untersuchung der Expressions- und Verlaufsdaten von zehn auffälligen Patienten. Abschließend wurden für alle 97 Patienten klinische Daten und die Assoziation der Genexpressionen, aber auch der klinischen Parameter mit der Zeit bis zum Erreichen von MMR geprüft.

Insgesamt wurden die Gene *ESPL1* und *PTTG1* bei CML-Patienten signifikant überexprimiert. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden CML-Kohorten festgestellt werden. Die Transkriptspiegel aller drei Gene korrelierten mit der Zeit bis zum Erreichen von MMR. Die Korrelationsanalyse von *ESPL1*/*PTTG1* und *PTTG1*/*PTTG1IP* belegt die bereits bekannte enge Verknüpfung der Proteine auf genetischer Ebene. *Non-Responder* wiesen initial höhere Leukozytenzahlen auf. Diese sowie ein erhöhter *BCR-ABL1*-Quotient korrelierten mit einem schlechteren Ansprechen auf die TKI-Therapie. Basierend auf den  $\Delta\text{-C}_t$ -Werten jedes Patienten wurde eine 3-D-Kugel entworfen, welche es erlaubt, das Ansprechverhalten eines Patienten aufgrund seines Abstandes zum Zentrum der Kugel vorherzusagen. Bei einem Schwellenwert von 3 könnten bereits 37,26 % der zukünftigen Therapieversager zum Diagnosezeitpunkt identifiziert werden. Ab einem Abstand von 5,92 könnte man mit einer Wahrscheinlichkeit von circa 75 % nahezu sicher sein, dass der Patient unzureichend auf seine TKI-Therapie ansprechen wird. Gemäß unseren Ergebnissen betrifft das 9,8 % der untersuchten *Non-Responder*.

Die in der Arbeit gefundenen korrelativen Daten lassen vermuten, dass die aberranten Expressionen der drei Gene entweder Begleiterscheinungen oder als molekulare Stellglieder am unterschiedlichen Ansprechen der CML-Patienten auf ihre TKI-Therapie mitbeteiligt sind. Das 3-D-basierte Testverfahren erlaubt eine Identifikation besonders schlechter Ansprecher, für welche initial eine individualisierte Therapie in Erwägung gezogen werden kann. Dies ist im klinischen Kontext als Fortschritt für eine erfolgreiche Verbesserung der Patientenstratifikation zu werten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen daher den Eingang der Messung der *ESPL1*, *PTTG1* und *PTTG1IP* Genexpressionen in der Routinediagnostik als Surrogatmarker für den Erfolg einer TKI-Therapie als vielversprechend erscheinen.