

## Expression von MRP4, 5 und 8 und Therapieverlauf bei erwachsenen AML-Patienten

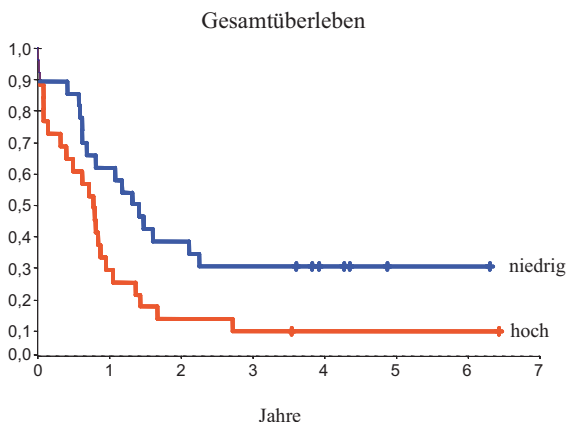
Kathleen Köck

Institut für Pharmakologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

► Akute myeloische Leukämien (AML) sind Tumorerkrankungen, die durch eine Akkumulation von unreifen, stark proliferierenden Zellen im Knochenmark charakterisiert sind. Durch eine intensive Polychemotherapie kann bei einem Großteil der Patienten eine komplette Remission erreicht werden, jedoch treten nach einiger Zeit häufig Rezidive auf. Als mögliche Ursache dieses Therapieversagens wird eine deutlich reduzierte Zytostatikakonzentration am Wirkort diskutiert. Eine Erklärung dieses Phänomens liefert die so genannte *multi drug-Resistenz*, die auf eine Überexpression von Eliminationstransportern der ABC-Superfamilie zurückzuführen ist. Neben dem P-Glykoprotein, dem wohl bekanntesten Vertreter dieser Proteinfamilie, könnten in diesem Zusammenhang auch die MRPs (*multi-drug resistance proteins*) 4, 5 und 8 eine wichtige Rolle spielen. Für sie konnte gezeigt werden, dass neben den physiologisch bedeutsamen zyklischen Nucleotiden cAMP und cGMP auch die in der Chemotherapie häufig eingesetzten Purin- und Pyrimidinanaloga zu ihrem Substratspektrum zählen.

Im Rahmen der SHG(Süddeutsche Hämatoblastose Gruppe)-AML96-Studie konnte in Leukämiezellen von 50 erwachsenen Patienten mittels *Real Time-PCR* gezeigt werden, dass die MRP4-, 5- und 8-mRNA-Expression eine große interindividuelle Variabilität aufweist. Diese Expressionsniveaus korrelieren nicht mit den bereits bekannten prognostischen Faktoren wie Alter, CD34-Positivität, Leukozytenzahl und Blastenanteil im Knochenmark. Für die untersuchten Transporter wurde hingegen eine erhöhte Expression im – durch undifferenzierte Zellen gekennzeichneten – M1-Subtyp der AML gefunden.

Während die MRP4- und 5-Expression keinen Einfluss auf die für die Patienten entscheidenden Faktoren Überlebenschancen und Remissionsrate zeigt, konnte ein erhöhtes MRP8-Niveau als ein



**Abb. 1: Einfluss der MRP8-Expression auf das Gesamtüberleben. Die Patienten wurden abhängig von ihrem MRP8-Expressionsniveau in zwei Gruppen eingeteilt, dabei lag die 5-Jahres-Überlebenschancen bei der Gruppe mit geringer MRP8-Expression bei 28%, während bei den Patienten mit hoher MRP8-Expression dieser Wert bei nur 8% lag.**

negativer Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Da jedoch die Remissionsrate hiervon unbeeinflusst blieb, ist dieses Phänomen wahrscheinlich auf eine höhere Rezidivrate zurückzuführen – möglicherweise aufgrund einer *multi drug-Resistenz* leukämischer Zellen während der Postremissionsphase. MRP8 könnte in diesem Zusammenhang ein interessanter Prognosefaktor für den Therapieerfolg bei Patienten mit AML sein.

### Korrespondenzadresse:

Kathleen Köck  
Ernst-Moritz-Arndt Universität  
Institut für Pharmakologie  
Fr.-Löffler-Str. 23d  
D-17487 Greifswald  
Tel.: 03834-865 618

### Lebenslauf:

Geboren 1980; Studium der Humanbiologie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; 2004 Diplomarbeit zum Thema „Expression von Membrantransportern in hämatopoetischen Zellen“; seit 2004 Promotion am Institut für Pharmakologie der Universität Greifswald.