

## Doktoranden-Förderpreis 2014 an Mridul Agrawal, Ulm

*Mit dem Doktoranden-Förderpreis werden herausragende Arbeiten auf dem Gebiet der Hämatologie und Medizinischen Onkologie gewürdigt, die während des Studiums oder im Rahmen einer Dissertation entstanden sind.*

*Der Preis ist mit 2.500 Euro dotiert.*

### MDR1 expression predicts outcome of Ph+ chronic phase CML patients on second-line nilotinib therapy after imatinib failure

#### Zusammenfassung der Arbeit:

Die Einführung der Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) Nilotinib und Dasatinib erfordert eine frühzeitige Risikostratifizierung zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz bei der CML. Trotz hoher Ansprechraten unter der Erstlinientherapie mit Imatinib werden Resistenzen auf die Primärbehandlung beschrieben. Neben Punktmutation in der Kinasedomäne als häufigste Resistenzursache werden auch zahlreiche BCR-ABL unabhängige Resistenzmechanismen, wie z.B. das Transportprotein MDR1 diskutiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung molekularer Marker zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz zur Vorhersage des Ansprechens und Überlebens unter einer Zweitlinientherapie mit Nilotinib. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit hoher MDR1-Expression zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz ein besseres Ansprechen gegenüber Patienten mit niedriger MDR1-Expression erreichten.

Agrawal und Koautoren beschrieben Polymorphismen im MDR1-Gen, welche im Vergleich zu Wildtyp-Trägern mit einer höheren mRNA-Genexpression assoziiert waren. In weiterführenden, funktionellen Analysen konnte belegt werden, dass Nilotinib auch



in MDR1 überexprimierenden Zellen eine ausreichend hohe Zytotoxizität besitzt, wodurch ein zum Zeitpunkt der Imatinib-Resistenz auftretende Überexpression von MDR1 durch eine Therapie mit Nilotinib (höhere BCR-ABL Spezifität, sowie niedrigere IC50-Werte) überwunden werden könnte.

**Mridul Agrawal** studierte von 2006 bis 2013 Humanmedizin und Health Economics (M.Sc.) an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Im Rahmen seines Studiums folgten Auslandsaufenthalte an die Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore sowie die Medizinische Fakultät der Universität Zürich. Im Rahmen seiner Doktorarbeit, welche er unter der Betreuung von Professor Dr. Martin Müller sowie Professor Dr. Andreas Hochhaus durchführte, untersuchte er molekulare Prädiktoren für das Ansprechen und Überleben auf Tyrosinkinaseinhibitoren bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Seit Mai 2014 ist Herr Agrawal als Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum Ulm (Klinikdirektor: Prof. Dr. Hartmut Döhner) tätig.