

Neue Therapieoption?

# Aurora-Kinase A-Hemmung bei Myelofibrose

**Hintergrund und Fragestellung:** Bisher ist die Myelofibrose (MF) nur durch die Stammzelltransplantation heilbar, die nach wie vor mit nicht unerheblicher Morbidität und Mortalität verbunden ist. Behandlungen mit JAK(Januskinase)2-Inhibitoren wie Ruxolitinib oder pegylierten  $\alpha$ -Interferonen führen nur in einigen Fällen zu einer Reversion der MF. Deswegen besteht dringender Bedarf, neue Targets zu identifizieren, die Grundlage für neue Therapieoptionen der MF werden könnten. Ein solches Target könnte die sogenannte Aurora-A-Kinase (AURKA) darstellen.

Gangat N et al. Aurora A kinase Inhibition provides clinical Benefit, normalizes Megakaryocytes and reduces bone marrow fibrosis in patients with Myelofibrosis. *Clin Cancer Res.* 2019;25 (16): 4898-4906



**Patienten und Methodik:** In einer multizentrischen Phase-I-Studie wurden 24 MF-Patienten (17 mit primärer MF, 4 mit MF nach essentieller Thrombozythämie und 3 mit MF nach Polycythaemia vera) mit dem AURKA-Hemmstoff Alisertib behandelt [1]. Primäres Ziel war die Evaluation von Sicherheit und präliminärer

Wirksamkeit von Alisertib. Zusätzliche Untersuchungen betrafen einen möglichen Effekt von Alisertib auf die Megakaryozyten (MK), die Mutationslast und die Knochenmarksfibrose.

**Ergebnisse:** Zusätzlich zu guter Verträglichkeit führte Alisertib bei 29 % der Patienten zu einer Abnahme der Splenomegalie und bei 32 % der Patienten zu einer Abnahme der Symptomlast, trotz einer fehlenden Reduktion der inflammatorischen Zytokine bei allen Behandelten. Darüber hinaus führte Alisertib zu einer Normalisierung der MK und reduzierte die MF bei fünf von sieben Patienten, bei denen eine sequenzielle Knochenmarkbiopsie verfügbar war. Außerdem wurde bei einer Untergruppe der Patienten die Mutationslast reduziert.

**Schlussfolgerungen der Autoren:** In der Studie zeigte Alisertib klinischen Nutzen und den erwarteten On-Target-Effekt auf die MK-Linie, indem es zu einer Normalisierung dieser Zellen und zu einer Reduktion der MF bei der Mehrzahl der Patienten führte, bei denen eine sequenzielle Knochenmarkbiopsie verfügbar war. Das Prinzip der AURKA-Hemmung sollte daher als neue Therapieoption bei MF weiterentwickelt werden.

– Kommentar von **Petro E. Petrides, München**

## „Aurora-Kinase-Hemmung – die erste Morgenröte?“

Die Studie liefert eine wichtige Grundlage zu neuen zielgerichteten Therapien für Patienten mit MF. Obwohl JAK2-Inhibitoren einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit MF haben, weisen sie keinen „disease modifying effect“ auf.

Die veränderte Morphologie und Funktion der MK (u. a. Haufenbildung und fehlende Polyploidisierung) stellt ein typisches morphologisches Merkmal der MF dar. Auf molekularem Niveau ist eine Reduktion der GATA-1-Expression charakteristisch: So führt auch die Re-Expression von GATA-1 in Pro-MK zu einer normalen Differenzierung der MK [2, 3].

AURORA-Kinasen (A, B, C) sind Serin-/Threoninkinasen, die an der Ausrichtung und Trennung von Chromosomen während Mitose und Meiose beteiligt sind [4]. Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass AURKA an der Pathogenese der akuten MK-Leukämie und MF beteiligt ist [5]. Ihre Aktivität ist deutlich in Zellen mit JAK/STAT-Mutationen erhöht. Da aber eine Hemmung von AURKA keinen Effekt auf die STAT-Aktivität hat, sprach dies für zwei voneinander unabhängige Signaltransduktionswege. Die AURKA-Hemmung fördert die Differenzierung und Polyploidisierung in MK [4]. Aus diesem Grunde bot sich das Prinzip der AURKA-Hemmung als mögliches neues Target an: Für Alisertib, ein wirksamer und selektiver AURKA-Hemmstoff, war die Wirksamkeit in präklinischen Modellen bereits belegt worden [6]. Die Mediziner berichten von einer guten Verträglichkeit (Diarrhoe, Schwindel Grad 1/2; Zytopenie, vor allem Neutropenie Grad 3/4) bei einer Startdosis von  $2 \times 50$  mg pro Tag (Tag 1–7, dann Pause von Tag 8–21). Bei 30% der Studienteilnehmer wurde eine Reduktion des

Milzvolumens und der Beschwerden beobachtet. Bei denen, die mit mehr als sechs Zyklen behandelt wurden, stieg dieser Prozentsatz auf 50%. Bei sequentiellen Knochenmarkpunktionen wurde ein Anstieg der GATA1-Expression und ein MF-Rückgang beobachtet. Zusammenfassend belegt diese frühe Studie, dass nur neue Targets zu einem weiteren Durchbruch in der Therapie der MF führen werden. Möglicherweise stellt die Aurora-Kinase-Hemmung die erste Morgenröte auf dem Weg dorthin dar.

Literatur:

1. Gangat N et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25(16):4898-4906
2. Vannucchi AM et al. *Blood.* 2002;100(4):1123-32
3. Gilles L et al. *J Clin Invest.* 2017;127(4):16-1320
4. Goldenson B, Crispino JD. *Oncogene.* 2015;34(5):537-45
5. Wen Q et al. *Cell.* 2012;150(3):575-89
6. Wen QJ et al. *Nat Med.* 2015;21(12):1473-80



Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Referenzzentrum für chronisch myeloproliferative Neoplasien  
Zweibrückenstr. 2, 80331 München  
petrides@onkologiemuenchen.de