



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

**Die Bedeutung der molekularen Struktur des *FIP1L1-PDGFR*
Fusionsgens für Pathogenese, Diagnostik und Therapie der
chronischen Eosinophilenleukämie**

Autor: Jürgen Mix
Institut / Klinik: III. Med. Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. Andreas Reiter

Durch Fusionsgene oder Punktmutationen aktivierte Tyrosinkinase sind von zentraler Bedeutung in der Pathogenese der MPN. Das durch eine kryptische, interstitielle Deletion entstehende *FIP1L1-PDGFR* Fusionsgen ist bei MPN nach *BCR-ABL* das zweihäufigste Fusionsgen. Es ist pathognomonisch mit einer erheblichen Eosinophilie des peripheren Blutes und Knochenmarks im Sinne einer chronischen Eosinophilenleukämie assoziiert.

In der vorliegenden Arbeit konnte durch die Analyse von *FIP1L1-PDGFR* Fusionssequenzen auf mRNA- (n=113) und gDNA-Ebene (n=85) eine umfassende Übersicht der verschiedenen Fusionstranskripte erstellt werden, die sich durch ihre spezifischen genetischen Entstehungsmechanismen unterscheiden. Neben den bereits aus wesentlich kleineren Fallserien bekannten Transkripttypen A und B konnte ein neues Typ-C-Transkript identifiziert werden. Durch die Verwendung kryptischer AG-Spleißstellen innerhalb der *FIP1L1* Introns oder *PDGFR* Exon 12 entstehen in etwa gleicher Häufigkeit Typ-A- oder Typ-B-Transkripte (46% bzw. 43%). Typ-C-Transkripte (11%) werden ohne die Verwendung von Spleißstellen durch direkte Fusion zwischen einem vollständigen oder verkürzten *FIP1L1* Exon und einem verkürzten *PDGFR* Exon 12 gebildet. Die Lage der genomischen Bruchpunkte in *PDGFR* Exon 12 und die jeweilige Verfügbarkeit von AG-Spleißstellen bestimmen den Transkripttyp und begrenzen die Auswahl der potentiell zur Verfügung stehenden *FIP1L1* Exons. Die Analyse der genomischen Fusionssequenzen zeigte zudem, dass das *FIP1L1-PDGFR* Fusionsgen eine direkte Folge der Reparatur eines DSB mittels des NHEJ-Mechanismus darstellt, wobei die Lokalisation der genomischen Bruchpunkte innerhalb von *FIP1L1* eine statistisch signifikante Assoziation mit bestimmten DNA-Sequenz- oder -Strukturmotiven aufweist.

Niedrig-dosiertes Imatinib erzielt komplette hämatologische und molekulare Remissionen bei niedriger Toxizität in nahezu jedem *FIP1L1-PDGFR* positiven Patienten. Das potentielle Risiko der Imatinib-Resistenz erfordert ein regelmäßiges MRD-Monitoring. Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass gDNA für das MRD-Monitoring durch eine gering höhere Sensitivität prinzipiell etwas besser geeignet wäre als mRNA. Die aufwändigere Methodik bei nur geringen Vorteilen wird jedoch keinen routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag rechtfertigen.

Die *FIP1L1-PDGFR* positive CEL ist durch die Erkenntnisse der molekularen Grundlagen und der dadurch möglichen zielgerichteten Therapie innerhalb von nur sechs Jahren nach ihrer Entdeckung zu einer der am besten charakterisierten hämatologischen Neoplasien geworden.