



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

**Expressionsscreening von Tyrosinkinasen bei myeloischen Neoplasien: ein Weg zur Identifizierung pathogenetisch relevanter molekularer Aberrationen**

Autor: Jelena Katharina Reiter  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Reiter

Bei myeloischen Neoplasien gelang in den vergangenen Jahren mit der Entdeckung einer rasch ansteigenden Zahl neuer Fusionstranskripte und Mutationen, die zur Aktivierung von Tyrosinkinasen führen, ein großer Durchbruch im pathogenetischen Verständnis dieser Krankheiten. Dies machte sich nicht nur in der überarbeiteten Klassifikation der WHO von 2008 bemerkbar, die bis zu diesem Zeitpunkt nur morphologisch definierte Krankheitsbilder mit einschloss, sondern ebnete auch den Weg für zielgerichtete Therapien.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde die Expression von Tyrosinkinasen bei verschiedenen myeloischen Neoplasien analysiert. Es wurden 222 Proben untersucht, die entsprechend der bekannten klinischen und molekularen Charakteristik in Patientengruppen mit molekularer Aberration und ohne molekulare Aberration eingeteilt wurden. Die Arbeit hatte zum Ziel charakteristische Expressionsunterschiede in der Patientengruppe der myeloischen Neoplasien ohne bisher bekannte molekulare Aberration aufzuzeigen und wenn möglich neue Fusionstranskripte oder Punktmutationen zu detektieren.

Es konnte gezeigt werden, dass das mittels Real-Time-PCR durchgeführte Screening auf Überexpression durch die Quantifikation von Regionen, die in den bekannten PDGFRA und PDGFRB Fusionsgenen enthalten sind, eine geeignete Methode ist, um mögliche Fusionsgene aufzudecken. Deshalb könnte sie zu einer nützlichen Erweiterung der Standarddiagnostik werden.

Beim Screening stachen aus der Patientengruppe der myeloischen Neoplasien ohne bisher bekannte molekulare Aberration immer wieder einzelne Proben heraus, deren Tyrosinkinaseexpression auf Höhe der Patienten mit bekanntem Fusionstranskript lag. Diese Proben wurden zur möglichen Detektion bislang unbekannter Fusionsgene oder Punktmutationen genauer analysiert. Während beim Screening auf Punktmutationen leider nur Polymorphismen gefunden werden konnten, führte die RACE-PCR mit nachfolgender Sequenzierung bei einem Patienten, dessen deutlich erhöhte PDGFRB-Expression im Bereich der Patienten mit PDGFRB Fusionstranskript einzuordnen war, zur Identifizierung eines neuen SART3-PDGFRB Fusionstranskripts. Mittels Imatinib-Therapie konnte bei diesem Patienten eine vollständige Remission erzielt werden.