



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

Molekulare Abberationen bei systemischer Mastozytose

Autor: Mohamad Jawhar
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Reiter

Die systemischen Mastzellerkrankungen sind selten und können sich als benigne Hauterkrankungen bis hin zu höchst aggressiven Formen manifestieren. Kennzeichen sind die Proliferation und Akkumulation von Mastzellen in verschiedenen Organen z.B. Haut, Leber, Milz, Darm und Lymphknoten. Eine Untergruppe der Mastozytose stellt die systemische Mastozytose (SM) dar. Ein wichtiger Regulator für die Proliferation bzw. Differenzierung der Mastzelle ist die Rezeptortyrosinkinase (Typ-III-RTK) KIT. Aktivierende Punktmutationen in KIT spielen in der Pathogenese der SM eine entscheidende Rolle. Die mit Abstand häufigste somatische Mutation (>80%) ist die Punktmutation D816V. Die Mutation führt zur konstitutiven, liganden-unabhängigen Aktivierung von KIT und seiner nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst bei 38 Patienten mit gesicherter und V.a. Mastozytose negative Ergebnisse der konventionellen Sequenzierung hinsichtlich des Vorliegens einer KIT D816V Mutation mittels D-HPLC und RQ-PCR überprüft. Bei 21 Patienten (55,3%) konnte mithilfe der D-HPLC und/oder RQ-PCR eine KIT D816V Mutation nachgewiesen werden. Insgesamt waren 16 von 19 Patienten (84,2%) mit gesicherter SM KIT D816V Mutation positiv. Bei Patienten mit V.a. SM waren 5 von 18 Patienten (27,8%) KIT D816V positiv.

Bei 17 von 38 Patienten (44,7%) konnte keine KIT D816V Mutation nachgewiesen werden. Sie wurden auf pathogenetisch relevante Punkt- und Längenmutationen oder alternative Spleißvarianten in KIT, PDGFRA und CBL untersucht. Wir identifizierten auf Transkriptebene sechs verschiedene Spleißvarianten von KIT. Die drei häufigsten Deletionen GNNK510-513, Del S715 und die Del 593-664 fanden sich bei 76,9% der KIT D816V negativen Patienten mit V.a. SM, 90,1% der KIT D816V positiven Patienten mit gesicherter SM und 100% der KIT D816V negativen Patienten mit gesicherter SM. Dies ist eine im Vergleich zum gesunden Vergleichskollektiv (nur 20% weisen Spleißvarianten auf) signifikant erhöhte Anzahl an Spleißvarianten. Zusätzlich detektierten wir Spleißvarianten mit den Deletionen 745-787, 548-813, und 520-822. Diese Deletionen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Sie könnten zu einer Zunahme der Autophosphorylierung und konstitutiven Kinaseaktivierung innerhalb des KIT-Rezeptors führen. Inwieweit die identifizierten Spleißvarianten transformierende Eigenschaften haben, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Weder im PDGFRA-Gen noch im CBL-Gen konnten wir Punkt- oder Längenmutationen bei den 17 KIT D816V negativen Patienten nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Sensitivität der D-HPLC und RQ-PCR der konventionellen Sequenzierung zum Nachweis der KIT D816V Mutation bei SM deutlich überlegen ist. KIT D816V negative SM-Patienten haben keine Punktmutation in anderen Regionen von KIT sowie Hotspot-Regionen von PDGFRA oder CBL. In weiteren Experimenten sollte die funktionelle Relevanz der alternativen KIT-Spleißvarianten untersucht werden.