



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

**Prognostische Biomarker und neue Therapieoptionen bei seltenen myeloischen Neoplasien**

Autor: Johannes Lübke  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Reiter

In der klinisch und genetisch heterogenen Gruppe der myeloischen Neoplasien werden seit der 2016 reformierten Konsensusklassifikation der *World Health Organization* folgende Entitäten geführt: die akuten myeloische Leukämien, die myeloproliferative Neoplasien, die myelodysplastischen Syndrome, die myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien, die myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie und Rearrangierung von *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* oder mit *PCM1-JAK2* Fusionsgen und die Mastozytosen.

Die systemischen Mastozytosen (SM) zeichnen sich durch eine unkontrollierte Proliferation klonaler Mastzellen mit konsekutiver Organinfiltration und -dysfunktion aus. Die aktivierende Punktmutation *KIT* D816V kann unabhängig von dem Verlauf der Erkrankung (indolent versus fortgeschritten) bei >80% der SM-Patienten detektiert werden. Mit dem Multikinase-Inhibitor Midostaurin steht bisher nur eine durch die *European Medicines Agency* zugelassene Therapie zur Verfügung. Der spezifische *KIT*-Inhibitor Avapritinib zeigt in Phase-I-Studien eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit. Biomarker, die ein Ansprechen auf beide Medikamente prädictieren, liegen jedoch nur vereinzelt vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Etablierung von Einzelzell-basierten *in vitro* Kolonie-Assays, um ein Therapieansprechen auf Midostaurin und Avapritinib *in vivo* vorhersagen zu können.

An 13 *KIT* D816V positiven Patienten gelang die erfolgreiche Implementierung des *in vitro* Assays. Hinsichtlich des *in vitro* Therapieansprechens zeigt Avapritinib im Vergleich zu Midostaurin bessere Ergebnisse, selbst bei Midostaurin-resistenten Patienten und liefert damit einen wichtigen klinischen Beitrag zum sequenziellen Einsatz beider Medikamente. Beide *KIT*-Inhibitoren beeinflussen neben dem Mastzell-Kompartiment auch die *KIT* D816V positive assoziierte hämatologische Neoplasie, die bei fortgeschrittenen Formen der SM häufig parallel diagnostiziert wird. Die prognostisch schlechte Assoziation von somatischen Zusatzmutationen in *SRSF2*, *ASXL1*, und *RUNX1* konnte bestätigt werden.

In unserem „Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen“ finden sich Patienten mit Eosinophilie, die keine der bekannten Treibermutationen (z.B. *FIP1L1-PDGFR*, *KIT* D816V) exprimieren. Bei 27 Patienten konnte die Mutation *STAT5B* N642H nachgewiesen werden. Gegenstand weiterer Untersuchungen war die Bestimmung der Prävalenz und die prognostische Einordnung der Mutation bei myeloischen Neoplasien mit Eosinophilie und ohne Nachweis eines Tyrosinkinase-fusionsgens.

An einem 1715 Patienten umfassenden Kollektiv konnte die somatisch erworbene Mutation *STAT5B* N642H in myeloischen Neoplasien als rekurrent vorkommende Aberration beschrieben werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Mutation als der primäre Treiber der Eosinophilie bei diesen Patienten angesehen werden kann. Die zusätzliche Mutation *SF3B1* wurde als prognostisch vorteilhaft, mehr als zwei somatische Zusatzmutationen als prognostisch nachteilhaft identifiziert.

Zusammenfassend konnten durch die vorliegende Arbeit neue diagnostische Biomarker mit substantieller prognostischer und therapeutischer Relevanz bei seltenen myeloischen Neoplasien identifiziert werden.