



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

Genetische Instabilität bei myeloischen Neoplasien

Autor: Nicole Naumann
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktormutter: Prof. Dr. A. Fabarius

Die systemische Mastozytose (SM) reiht sich seit der jüngsten *World Health Organisation* (WHO) Klassifikation von 2016 als eine eigenständige Entität in die Gruppen der myeloischen Neoplasien ein. Die SM ist selten und aufgrund ihrer klinischen Heterogenität schwer zu diagnostizieren, zu klassifizieren und zu charakterisieren. Unabhängig von der Aggressivität der Erkrankung (indolent vs. fortgeschritten) kann bei >80 % der SM-Patienten eine aktivierende Punktmutation im *KIT* Gen an Stelle D816 detektiert werden. Diese Mutationen (am häufigsten *KIT* D816V) definieren den Phänotyp der SM, haben aber keinerlei prognostische Relevanz. In den letzten Jahren konnten molekulare Marker (z.B. Mutationen in *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1*) und klinische Parameter (z.B. Splenomegalie, erhöhte alkalische Phosphatase) identifiziert werden, die bei der SM mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Die Inzidenz und Bedeutung zytogenetischer Veränderungen bei SM-Patienten ist bisher nicht bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zytogenetische Aberrationen bei Patienten mit SM prognostisch einzuordnen, deren Einfluss auf Laborparameter und Überleben zu untersuchen und das Progressionsverhalten der Patienten mit aberrantem Karyotyp zu bestimmen. Um den klonalen Ursprung von Patienten mit SM und einer assoziierten hämatologischen Neoplasie (AHN) mit aberrantem Karyotyp zu untersuchen, sollte der Zusammenhang von Zytogenetik und Molekulargenetik bei multimutierten Patienten erforscht werden. In diesem Kontext sollte außerdem das Vorkommen klonaler Hierarchien geprüft werden.

Im Rahmen unseres Registers für „Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen“ konnten 109 Patienten mit SM (indolente SM, n= 26, 24 %; fortgeschrittene SM, n=83, 76 %) identifiziert werden, bei denen initial und/oder im Verlauf ihrer Erkrankung zytogenetische Analysen durchgeführt wurden. Alle Patienten mit indolenter SM hatten einen normalen Karyotyp während 19 % (16/83) der Patienten mit fortgeschrittener SM einen aberranten Karyotyp aufwiesen. Bei 15/16 (94 %) der Patienten wurde neben der SM eine AHN diagnostiziert. Analog zu anderen myeloischen Neoplasien, z.B. den myelodysplastischen Syndromen oder der akuten myeloischen Leukämie (AML), wurden die aberranten Karyotypen entweder in eine „prognostisch günstige“ (6/16) oder eine „prognostisch ungünstige“ (10/16) Risikogruppe eingeteilt. Patienten mit einem prognostisch günstigen Karyotyp lebten (unabhängig vom Mutationsstatus) länger ($P < 0,0001$) und transformierten seltener in eine AML oder eine Mastzelleukämie als Patienten mit einem prognostisch ungünstigem Karyotyp (1/6, 17 % vs. 7/10, 70 %). Untersuchungen zur klonalen Architektur wurden an Kolonien von sechs SM-AHN Patienten durchgeführt. Während die *KIT* D816V Mutation zusammen mit Zusatzaberrationen wie *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1* in derselben Zelle gefunden wurde, konnte die zytogenetische Veränderung nicht gemeinsam mit der *KIT* Mutation detektiert werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals der Stellenwert zytogenetischer Aberrationen bei Patienten mit SM-AHN gezeigt werden. Die gewonnenen Erkenntnisse identifizieren definierte chromosomale Veränderungen als prognostischen Marker für ein schlechtes Überleben, sind von hoher klinischer Relevanz und ermöglichen eine Änderung der Therapiestrategie.