



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

**Prognostischer Effekt zusätzlicher Mutationen bei *KIT* D816V  
positiver systemischer Mastozytose**

Autor: Sebastian Ulrich Hartmut Kluger  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Reiter

Die Mastozytose als eigenständige Erkrankung in der Gruppe der myeloischen Neoplasien bezeichnet eine pathologische Vermehrung von Mastzellen vor allem im Knochenmark, der Haut und anderen viszeralen Organen mit variabler Klinik, die von rein kutanen Manifestationsformen bis hin zu systemischen Formen und leukämischem Verlauf mit deutlich eingeschränkter Prognose reicht. Bei der großen Mehrheit der Patienten lässt sich eine Punktmutation im *KIT*-Gen nachweisen, die über die konstitutive Aktivierung der Tyrosinkinase zur enthemmten Proliferation der Mastzellen führt. Die systemische Mastozytose ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz um 1 / 1 Million Menschen. Die Therapie der Erkrankung ist stark abhängig vom Subtyp und umfasst neben rein symptomorientierten Maßnahmen auch zytoreduktive Medikamente, die Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren und die allogene Stammzelltransplantation.

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass die Heterogenität in Verlauf und Prognose der systemischen Formen auch auf das Vorliegen von zusätzlich zur *KIT*-Mutation auftretenden genetischen Alterationen zurückgeführt werden kann. In der klonalen Entwicklung der Mastozytosezellen gehen andere Mutationen der *KIT* D816V Mutation voraus, die als spät hinzutretende Veränderung vor allem den Phänotyp dieser komplexen Erkrankung der hämatopoetischen Vorläuferzellen bestimmt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die genaue Inzidenz und Verteilung verschiedener Zusatzmutationen bei *KIT* D816V positiver systemischer Mastozytose zu bestimmen und den Einfluss klinischer, laborchemischer und molekulargenetischer Variablen auf krankheitsrelevante Parameter und das Gesamtüberleben zu quantifizieren. Außerdem sollte durch Identifikation von Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf versucht werden, die heterogene Gruppe der Patienten mit fortgeschrittener Mastozytose besser zu stratifizieren.

In der vorliegenden Untersuchung konnte aufgewiesen werden, dass die am häufigsten neben *KIT* D816V vorliegenden Zusatzmutationen in den Genen *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1* und *JAK2* auftraten und mit aggressiveren Formen der systemischen Mastozytose assoziiert waren. Für Mutationen in *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1* konnte weiterhin gezeigt werden, dass sie signifikant mit adversen klinischen und laborchemischen Markern korrelieren und die Überlebenszeit verringern, wobei der Effekt bei Mutationen in *SRSF2* am größten war. Die Anzahl der Mutationen im Panel aus *SRSF2/ASXL1/RUNX1* (S/A/R) hatte im untersuchten Patientenkollektiv signifikanten Einfluss auf die Prognose. So zeigte sich in der Gruppe mit zwei oder mehr Mutationen in S/A/R eine mediane Überlebenszeit von 2,7 Jahren, bei einer S/A/R-Mutation 3,9 Jahre und bei keiner Mutation im Panel eine mediane Überlebenszeit, die über den Beobachtungszeitraum hinausging. Darüber hinaus konnte auch für Erhöhungen der Alkalischen Phosphatase und der Tryptase ein schlechteres *outcome* festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit Arbeiten zu den oben genannten Mutationen im Kontext anderer Erkrankungen wie dem myelodysplastischen Syndrom oder myeloproliferativen Neoplasien unterstreichen diese Ergebnisse die pathophysiologische Bedeutung genetischer Veränderungen auf Ebene der gemeinsamen hämatologischen Progenitorzellen auch bei der Mastozytose. Der für fortgeschrittene Mastozytoseerkrankungen typische Nachweis einer parallel auftretenden assoziierten hämatologischen Neoplasie, für die gezeigt werden konnte, dass sie sowohl die *KIT* D816V Mutation als auch Zusatzmutationen trägt, macht eine gemeinsame komplexe genetische Pathogenese der Erkrankungen wahrscheinlich.

Die prognostische Einordnung der systemischen Mastozytose mit Zusatzmutationen mittels des S/A/R Genpanels könnte zusätzlich zu den Diagnosekriterien der *World Health Organisation* dazu beitragen, zukünftig bessere Therapieentscheidungen bei dieser seltenen Erkrankung zu treffen.