



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

Molekulare Anatomie multimutierter myeloischer Neoplasien

Autor: Vito Dangelo
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. J. Schwaab

In den letzten Jahrzehnten rückten molekulare Analysen stärker in den Fokus der hämatologisch-onkologischen Forschung. Durch das Verständnis molekulargenetischer Grundlagen konnten Therapieschemata angepasst und das Gesamtüberleben verbessert werden. Zudem wurden zahlreiche potentielle genetische Veränderungen detektiert, die einzeln oder in Kombination mit weiteren Faktoren maßgeblich zur Erkrankungsentstehung und -evolution beitragen. Für hämatologische Erkrankungen wie die chronische myeloische Leukämie, die Polycythaemia Vera, die primäre Myelofibrose und die essentielle Thrombozythämie sind typische Genmutationen bekannt, die durch zielgerichtete Therapien z.B. mit Tyrosinkinaseinhibitoren mittlerweile gut behandelbar sind. Das Target der chronischen myeloischen Leukämie ist die Translokation t(9;22)(q34;q11) und das daraus resultierende *BCR::ABL1* Rearrangement, bei der Polycythaemia Vera, der primären Myelofibrose und der essentiellen Thrombozythämie ist es die *JAK2* V617F Punktmutation. Molekulargenetische Analysen deckten bei *BCR::ABL1*-positiven bzw. bei *JAK2* V617F- positiven Patient:innen aber auch vereinzelt Fälle auf, die beide Mutationen trugen. So konnten *BCR::ABL1*-positive/*JAK2* V617F-positive Patient:innen (*BCR::ABL1*+/*JAK2* V617F+) beschrieben werden, obwohl diese Mutationen eher unterschiedlichen myeloproliferativen Neoplasien zugeschrieben wurden. Daraufhin stellten sich die Fragen, ob i) diese Patient:innen eine oder zwei Erkrankungen aufweisen, ii) wie die Mutationsabfolge stattgefunden haben könnte, und iii) inwieweit weitere Zusatzmutationen bzw. Mutationskombinationen den Erkrankungsverlauf der Patient:innen beeinflussen.

Ziel der Arbeit war es, die Mutationsabfolge von *BCR::ABL1*+/*JAK2* V617F+ Patient:innen mithilfe eines etablierten Kolonieassays zu klären. Weiterhin sollte ein typischer klinischer und laborchemischer Phänotyp der *BCR::ABL1*+/*JAK2* V617F+ Patient:innen beschrieben und das Ansprechen bewährter Therapieregime evaluiert werden.

Insgesamt konnten zehn Patient:innen mit *BCR::ABL1*+/*JAK2* V617F+ myeloproliferativer Neoplasie identifiziert werden, bei denen sowohl klinische, molekulargenetische als auch pathologische Charakteristika bekannt waren und Klonalitätsanalysen durchgeführt werden konnten. Dies stellt die größte bisher beschriebene Gruppe *BCR::ABL1*+/*JAK2* V617F+ Patient:innen dar. Mittels CFU-GM-Assays und anschließender PCR- bzw. FISH-Analysen war es bei sechs Patient:innen möglich, *BCR::ABL1* und *JAK2* V617F zu detektieren. Fünf dieser Patient:innen wiesen beide Mutationen in einer Kolonie auf, ein Patient in zwei voneinander unabhängigen Klonen. Bei drei weiteren Patient:innen war lediglich der Nachweis von *JAK2* V617F möglich, bei einer Patientin konnten mangels Materials keine Kolonien angesetzt werden. Beide Entstehungsvarianten konnten detektiert werden, wobei die klonale Evolution einer Vorläuferzelle im Vergleich zur Entstehung der Mutationen in zwei distinkten Klonen als häufigere (5/6 Patient:innen bzw. 83 %) und damit wahrscheinlichere Variante erscheint. Auf molekulargenetischer Ebene konnten bei 50% der Patient:innen somatische Zusatzmutationen oder auch atypische *BCR::ABL1*-Transkripte (40%) beobachtet werden. Dies könnte Ausdruck einer angeborenen/erworbenen genetischen Instabilität im beschriebenen Kollektiv sein.

Es konnte durch ausführliche klinische Evaluation inklusive Diskussion von in der Literatur beschriebenen *BCR::ABL1*+/*JAK2* V617F+ Fällen kein einheitlicher Phänotyp beobachtet werden. Die häufigsten klinischen Untersuchungsbefunde waren Fatigue und Splenomegalie (gegebenenfalls mit Oberbauchsymptomatik). Laborchemisch fielen vor allem Leukozytose, Thrombozytose und/oder Anämie auf. Eine klare Abgrenzung der *BCR::ABL1*+/*JAK2* V617F+ Erkrankung zu klassischen einfachmutierten myeloproliferativen Neoplasien war durch eine rein klinische Betrachtung nicht möglich. Hinweise auf Zweifach-/Mehrfachmutationen könnte eine fortbestehende Symptomatik unter Therapie oder veränderte Laborwerte (z.B. erneute Leukozytose) geben. Bezogen auf eine optimale Therapie ist die Datenlage in der Literatur begrenzt. Die Patient:innen sprechen überwiegend auf eine Therapie mit *ABL1*-gerichteten TKI bei Reduktion des *BCR::ABL1*-Quotienten an. Der Einsatz von

JAK1/2-Inhibitoren wurde deutlich seltener beschrieben, auch dieser führte jedoch bei einzelnen Patient:innen zu klinischer Verbesserung. Eine Abnahme der *JAK2* V617F VAF wurde nicht beobachtet. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass auf Grundlage der von uns erhobenen Daten *BCR::ABL1+/JAK2* V617F+ myeloproliferative Neoplasien häufiger auf der klonalen Entwicklung eines initial rein *JAK2* V617F-positiven Klons basieren, wohingegen die *BCR::ABL1* Translokation eher sekundär auftritt und als primäres Ereignis in unserem Patient:innen-Kollektiv nicht nachgewiesen werden konnte. Patient:innen mit *BCR::ABL1+/JAK2* V617F+ myeloproliferativer Neoplasie wiesen oft einen Phänotyp mit Zytose und Splenomegalie auf, und konnten von den klassischen myeloproliferativen Neoplasien nicht unterschieden werden. Molekular ließen sich häufig atypische Transkripte nachweisen, so dass zukünftig alle Patient:innen mit atypischen *BCR::ABL1*-Transkript auf *JAK2* V617F getestet werden sollten. Auch *JAK2* V617F-positive Patient:innen mit neuer/progredienter Splenomegalie oder Zytose sollten auf einen möglichen Zugewinn der *BCR::ABL1* Translokation untersucht werden. Therapeutisch konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit ABL1- und JAK1/2-TKI simultan durchführbar und sinnvoll ist, um die klinische Symptomatik zu kontrollieren. Eine Reduktion der Allellast wird durch den ABL1-TKI in der Regel gut erreicht, die VAF der *JAK2* Mutation dagegen bleibt in den meisten Fällen stabil.