



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Bedeutung konstitutiv aktivierter Tyrosinkinassen für Pathogenese,  
Diagnostik und Therapie chronischer myeloproliferativer  
Erkrankungen**

Autor: Christoph Walz  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. A. Reiter

Die konstitutive Aktivierung von Tyrosinkinassen ist in der Pathogenese chronischer myeloproliferativer Erkrankungen (CMPE) von zentraler Bedeutung. Erworbene Punktmutationen innerhalb mRNA-kodierender Sequenzen oder durch strukturelle Chromosomenaberrationen entstandene Fusionsgene führen entweder zu einer verminderten Aktivität autoinhibitorischer Domänen oder gesteigerter Aktivität der katalytischen Domäne der Tyrosinkinase. Proliferation, Differenzierung und Apoptose werden dadurch ähnlich der *BCR-ABL* positiven chronischen myeloischen Leukämie dereguliert. Die am häufigsten beteiligten Gene sind die Rezeptor-Tyrosinkinassen *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* oder *c-KIT* und die zytoplasmatisch lokalisierten Tyrosinkinassen *JAK2* und *ABL*. Wir charakterisierten bei der t(8;9)(p22;p24) ein neues *PCM1-JAK2*, bei der t(8;17)(p11;q23) ein neues *MYO18A-FGFR1*, bei der ins(9;4)(q34;q21q31) ein neues *CDK5RAP2-PDGFRB* und bei der komplexen Translokation t(1;5;11) ein neues *M11S1-PDGFRB* Fusionsgen. Desweiteren charakterisierten wir bei 53 Patienten die Fusionssequenzen des bereits bekannten *FIP1L1-PDGFRB* Fusionsgens. Klinisch zeigten fast alle Patienten die typischen Charakteristika einer CMPE in chronischer oder fortgeschrittener Phase mit teilweise erheblicher Eosinophilie. Ein ungeklärtes Phänomen ist die männliche Prädominanz bei Fusionsgenen von *PDGFRA*, *PDGFRB* und *JAK2*, die ihre Ursachen möglicherweise in weiteren, bisher noch nicht identifizierten genetischen Geschlechtsunterschieden haben könnte. Molekulargenetisch fanden sich bei den neu charakterisierten Fusionsgenen komplett erhaltene dimerisierende Domänen im 5'-gelegenen Partnergen, die für die Aktivierung der 3'-gelegenen und komplett erhaltenen katalytischen Domänen der Tyrosinkinase verantwortlich ist. Als Besonderheit fielen bei *PCM1-JAK2*, *FIP1L1-PDGFRB* und *CDK5RAP2-PDGFRB* kurze Intron-Sequenzen auf, die zwischen die beiden Partnergene zum Erhalt des offenen Leserasters eingespleißt sind. Das Fehlen reziproker Fusionstranskripte war entweder die Folge komplexer Chromosomenveränderungen, Folge zytogenetisch nicht sichtbarer zusätzlicher Inversionen oder Folge einfacher Deletionen. Diese komplexen chromosomalen Aberrationen sind vermutlich auch die Erklärung, warum diese neu charakterisierten Fusionsgene relativ selten oder sogar einzigartig sind. Durch aberrante Fusionsgene oder Punktmutationen konstitutiv aktivierte Tyrosinkinassen sind für die Pathogenese, Diagnostik und Therapie der CMPE von fundamentaler Bedeutung. Mit Imatinib steht ein Medikament zur Verfügung, das Tyrosinkinassen wie *ABL*, *PDGFRA* oder *PDGFRB* gezielt hemmen kann. Weitere erfolversprechende Tyrosinkinase-Inhibitoren befinden sich bereits in Phase I/II Studien.