

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind eine Gruppe von Erkrankungen des blutbildenden Systems, die zur Überproduktion von Blutzellen führen. Die drei klassischen MPN sind Polycythämia Vera (PV), Essentielle Thrombozythämie (ET) und Primäre Myelofibrose (PMF). Mutationen in den Janus-Kinase-2(*JAK2*)- und Thrombopoietin-Rezeptor(*MPL*)-Genen konnten als Ursache von etwa 99% der PV- und 50-60% der ET- und PMF-Erkrankungen identifiziert werden. Für die verbleibenden 40% der ET- und PMF-Patienten, war bislang keine genetische Ursache der Erkrankung bekannt.

In diesen Patienten konnten nun mittels Exom-Sequenzierung Mutationen im Calreticulin-Gen (*CALR*) nachgewiesen werden. In über 1300 MPN-Patienten wurden *CALR*-Mutationen 1) nur in ET- und PMF-Patienten, 2) niemals mit *JAK2*- oder *MPL*-Mutationen gemeinsam auftretend und 3) beschränkt auf das letzte Exon (Exon 9) des Genes gefunden. Insgesamt trugen 67% der ET- und 88% der PMF-Patienten, die keine Veränderungen in *JAK2* oder *MPL* hatten, Mutationen in *CALR*. In einem Screening in anderen myeloiden Erkrankungen fanden sich *CALR*-Exon-9-Mutationen lediglich in refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten mit Thrombozytose (RARS-T).

Insgesamt konnten 36 verschiedene Typen von *CALR*-Mutationen identifiziert werden. Eine Deletion von 52 Basenpaaren (Typ 1) und eine Insertion von 5 Basenpaaren (Typ 2) waren die häufigsten Varianten in 53% und 32% aller Fälle. Die Mutationen resultieren in einer Veränderung des Leserasters im *CALR*-Gen was in allen 36 Typen zur Entstehung eines identischen, neuen C-terminalen Peptids führt. Die Wildtyp-Variante des Proteins enthält eine Reihe von negativ geladenen Aminosäuren (als Kalzium-Bindungsstellen) sowie ein endoplasmatisches Retikulum(ER)-Retentionssignal, welche durch die Mutation verloren gehen. Überexpression von Wildtyp-*CALR* und der Typ-1-Mutation in HEK-Zellen zeigten, dass die Lokalisation von *CALR* in das ER durch die Mutation verändert wird.

Überexpression der Typ-1-Mutation in Interleukin-3 (IL-3) abhängigen Ba/F3 Zellen hat zur IL-3-Unabhängigkeit und -Hypersensitivität geführt. Zellen die die mutierte *CALR*-Variante exprimierten waren sensitiv für den JAK-Inhibitor SAR302503 und zeigten erhöhte STAT5-Phosphorylierung in Unabhängigkeit von IL-3. Diese Ergebnisse weisen auf Aktivierung des JAK-STAT-Signaltransduktionswegs als mögliche Ursache des IL-3 unabhängigen Wachstums der Ba/F3 Zellen hin.

ET- und PMF-Patienten mit *CALR*-Mutationen hatten niedrigere Leukozytenzahlen sowie erhöhte Thrombozytenzahlen im Vergleich mit Patienten die *JAK2*-Mutationen trugen. Weiters zeigten Patienten mit *CALR*-Mutationen bessere Überlebensraten als Patienten mit *JAK2*-Mutationen. Innerhalb der ET Gruppe hatten Patienten mit *CALR*-Mutationen ein geringeres Thromboserisiko als Patienten mit *JAK2*-Mutationen.

Mutationen im Calreticulin-Gen *CALR* sind neue und spezifische molekulare Marker in MPN.

Thorsten Klampfl studierte Humanbiologie an der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien, wo er am Institut für Krebsforschung eine Diplomarbeit im Bereich der Dickdarmkarzinogenese ablegte. Nach dem Studienabschluss arbeitete er weiterhin an der Medizinischen Universität sowie im Zuge eines Kurzpraktikums bei der Boehringer Ingelheim Austria GmbH in Wien. Im Herbst 2008 hat er ein Doktoratsstudium am Zentrum für Molekulare Medizin (CeMM) der österreichischen Akademie der Wissenschaften im Labor von Dr. Robert Kralovics angetreten. Dort untersuchte er die genetischen Ursachen von Myeloproliferativen Neoplasien. Im Zuge der Forschung in Dr. Kralovics' Labor wurden die Mutationen im *CALR*-Gen gefunden. Seit Oktober 2013 arbeitet Thorsten Klampfl als Postdoc an der Universität Cambridge in Großbritannien. Sein wissenschaftliches Interesse gilt nach wie vor hämatologischen Neoplasien. Thorsten Klampfl ist verheiratet und hat zwei Kinder.