

## **Identification of the Ki-1 antigen (CD30) as a novel therapeutic target in systemic mastocytosis.**

Das Ki-1 Antigen (CD30) ist eine etablierte therapeutische Zielstruktur (Target) bei Patienten mit Hodgkin Lymphom und anaplastisch-großzelligem Lymphom. Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass CD30 in der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose im Zytoplasma der neoplastischen Mastzellen exprimiert wird. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob CD30 auch auf der Oberfläche der neoplastischen Mastzellen exprimiert wird und ob dieses Oberflächenantigen in der Mastozytose als therapeutisches Target fungieren kann. Mit Hilfe der Durchflusszytometrie konnte gezeigt werden, dass das CD30 Antigen auf der Oberfläche der neoplastischen Mastzellen exprimiert wird, und zwar in 3 von 25 Patienten (12%) mit indolenter systemischer Mastozytose, in 4 von 7 Patienten (57%) mit aggressiver systemischer Mastozytose und in 4 von 7 Patienten (57%) mit Mastzellleukämie. Weiters konnte CD30 auf der Oberfläche der RAS-transformierten humanen Mastzelllinie MCPV-1.1 nachgewiesen werden, hingegen nicht auf der KIT-transformierten Mastzelllinie HMC-1.2. Das gegen CD30 gerichtete Antikörper-Konjugat Brentuximab-Vedotin blockierte die Proliferation der neoplastischen Mastzellen, wobei starke proliferationshemmende Effekte nur in den CD30-positiven MCPV-1.1 Zellen nachweisbar waren. Der Effekt von Brentuximab-Vedotin auf das Wachstum der MCPV-1.1 Zellen konnte auch in einem NOD-SCID-IL-2R $\gamma$ <sup>-/-</sup> (NSG) Maus-Xeno-Transplantations-Modell bestätigt werden. Überdies konnte gezeigt werden, dass Brentuximab-Vedotin in MCPV-1.1 den gerichteten Zelltod (Apoptose) induziert. Auch in primären CD30-positiven neoplastischen Mastzellen induzierte Brentuximab-Vedotin Apoptose, während in CD30-negativen Mastzellen kein signifikantes Ansprechen auf Brentuximab-Vedotin nachweisbar war. Überdies zeigen unsere Analysen, dass Brentuximab-Vedotin die IgE-vermittelte Freisetzung von Histamin in den CD30-positiven Mastzellen blockieren kann. Schlussendlich wurde Brentuximab-Vedotin mit dem KIT-Inhibitor Midostaurin kombiniert um die wachstumshemmenden Effekte maximal zu verstärken. In diesen Versuchen konnten synergistische wachstumshemmende Effekte der beiden Medikamente in der CD30-positiven MCPV-1.1 Zelllinie nachgewiesen werden. Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass CD30 ein neues, vielversprechendes Angriffsziel für die Therapie von Patienten mit CD30-positiver fortgeschrittener Mastozytose ist.