

# LABORINFORMATION

## Molekularbiologischer Nachweis der *BCR-ABL*-Genrearrangements bei Leukämien

### Allgemeines:

Die CML ist eine klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle, die in 90-95% der Patienten durch eine charakteristische Translokation t(9; 22) gekennzeichnet ist. Diese findet sich auch bei ca. 20 - 30% der Erwachsenen bzw. 5% der Kinder mit einer ALL und so gut wie nie bei Patienten mit einer AML.

### Pathogenese:

Die reziproke Translokation (=Austausch eines Bruchstückes) erfolgt zwischen Chromosom 9 und 22. Das Chromosom 22 wird dann Philadelphia Chromosom (Ph) genannt. Durch die Umlagerung des auf Chr. 9 lokalisierten *ABL*-Gens (*ABL*-Tyrosinkinase) in die auf Chr. 22 gelegene Region des *BCR*-Gens (*BCR*= Breakpoint Cluster Region) resultiert ein *BCR-ABL*-Fusionsgen. Dies führt zur Bildung einer hyperaktiven Tyrosinkinase, die eine ungehemmte Proliferation in den hämatopoetischen Vorläuferzellen induziert. 5-10% der Patienten mit CML weisen variante Philadelphia - Translokationen oder einen unauffälligen Chromosomensatz auf. Bei Patienten mit CML und zytogenetisch normalem Karyotyp können, vermutlich aufgrund submikroskopischer Insertionen, *BCR-ABL*-Transkripte nachgewiesen werden.

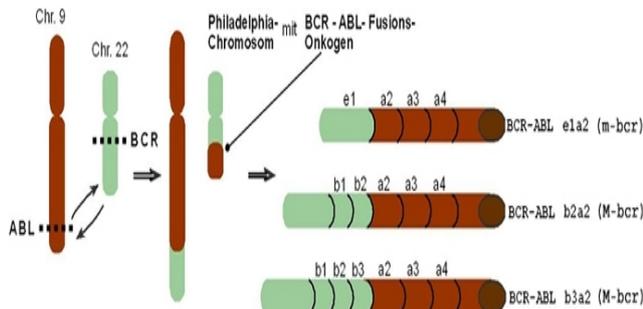


Abb. 1.: Entstehung des Ph-Chromosoms durch reziproke Translokation. In Abhängigkeit von der Bruchstelle innerhalb des Wildtyp-*BCR*-Gens, Major-bcr (M-bcr) oder minor-bcr (m-bcr) entstehen die beiden CML-typischen Fusionstranskripte b2a2 und b3a2 oder die ALL-typische-Variante e1a2. Daneben existiert noch die sehr seltene Bruchpunktvariante  $\mu$ -bcr. Modifiziert nach 2.

### Klinische Bedeutung:

Zur Diagnosesicherung sollte neben der konventionellen Zytogenetik auch eine molekulare Diagnostik durchgeführt werden, die eine deutlich höhere Sensitivität hat und daher für die Erstdiagnose, vor allem aber für die Verlaufskontrolle unter und nach Chemotherapie hilfreich ist.

Patienten mit Ph-negativer, *BCR-ABL*-positiver CML unterscheiden sich weder klinisch noch hämatologisch von Patienten mit klassischer Philadelphia - Translokation. Eine

Ph-negative, *BCR-ABL*-negative CML gilt als prognostisch ungünstig. Bei ALL gilt der Nachweis von *BCR-ABL* als prognostisch ungünstig.

### Monitoring unter Therapie mit Imatinib

Der *BCR-ABL* Nachweis zählt zu den Indikationen des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib (Glivec). Unter Therapie mit Imatinib fallen in der Regel die residualen Leukämiezellen in Knochenmarkspiraten unter die zytogenetische Nachweisgrenze. Mittels quantitativer PCR kann das Ausmaß des molekularen Ansprechens und damit eine Remission bzw. ein Rezidiv frühzeitig erkannt werden. Zusätzliche Chromosomenanomalien im Rahmen der klonalen Evolution der CML können mittels PCR nicht nachgewiesen werden. Diese können durch vollständige Chromosomenanalyse (10 ml unzentrifugiertes Li-Heparinblut) oder, bei spezifischen Fragestellungen, mittels FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) aufgedeckt werden.

### Material:

Erstdiagnosen: Methode: RT-PCR. Der Test detektiert alle Fusionstranskripte (M-bcr, m-bcr und  $\mu$ -bcr).

EDTA-Blut: 2 ml, EDTA-Knochenmark: 2 ml

Verlaufskontrollen: Methode: quantitative RT-PCR EDTA-Blut: 2 ml, EDTA-Knochenmark: 2 ml

Wir bitten um deutliche Kennzeichnung, ob es sich um eine Erstdiagnose oder Verlaufskontrolle handelt!

### Literatur:

- 1.) Hochhaus A. et al., Dtsch Med Wochenschr, 2004, 129: 2122
- 2.) Nashed A. et al., J M D, 2003, 5: 63
- 3.) Hochhaus A., Best Prac Res Clin Haematol 2002, 15: 159
- 4.) Cortes J. et al., Cancer, 1995, 75: 464
- 5.) Hughes T. et al., Blood Reviews, 2006, 20: 29
- 6.) Onida F. et al., Cancer, 2002, 95(8): 1673