

BCR-ABL (Philadelphia Chromosom)

Klinische Bedeutung:

Das BCR-ABL-Gen, auch als „Philadelphia-Chromosom“ bekannt, ist eine reziproke Translokation t(9;22) zwischen den Genen BCR (breakpoint cluster region) auf Chromosom 22 und dem c-ABL Onkogen auf Chromosom 9. Diese chromosomale Aberration findet sich bereits auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen in ca. 90% aller Chronisch Myeloischen Leukämien (CML) sowie in 25% der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL)-Fälle (Rowley et al.; Westbrook et al.). Das hieraus entstehende Fusionsprotein weist eine konstitutive Tyrosinkinase-Aktivität im ABL-Anteil auf, die für die onkogene Transformation der betroffenen Zelle verantwortlich ist.

Durch Gabe von Tyrosin-Kinase-Hemmern (TKI) wie z.B. Imatinib kann der onkogenen Aktivität des BCR-ABL-Proteins entgegengewirkt und so der Krankheitsverlauf maßgeblich bis hin zur kompletten Remission beeinflusst werden.

Labordiagnostik:

BCR-ABL qualitativ (Erstdiagnose *und* Bestimmung der BCR-ABL Transkriptvariante)

Nachweis der Major, Minor, Micro - sowie seltene Fusionsprodukte (b2a2, b3a2, e1a2, e19a2, e6a2, e1a3, e14a3)

Material:

EDTA-Blut: 10 ml

EDTA-Knochenmark: 5 ml

Probenannahme:

Montag-Donnerstag, Freitag (bis 12 Uhr bzw. nach Vereinbarung)

Methode:

Reverse Transkription, Multiplex PCR, Fragmentanalyse.

Indikation, Hinweis:

Differentialdiagnose bei CML DD MPN oder Ph+ ALL.

BCR-ABL quantitativ (Verlaufskontrolle unter Therapie)

Nachweis des BCR-ABL **Major** Fusionsprodukts (\cong p210, b2a2, b3a2)

Material:

EDTA-Blut: 20 ml (unter 10^6 Leukozyten/ml); 10 ml (über 10^6 Leukozyten/ml)

EDTA-Knochenmark: 20 ml (unter 10^6 Leukozyten/ml); 10 ml (über 10^6 Leukozyten/ml)

Probenannahme:

Montag-Donnerstag

Methode:

Reverse Transkription, Real-Time PCR. Im Befund werden der IS-Wert sowie das prozentuale Verhältnis BCR zu ABL angegeben.

MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz - Mittelrhein

Dr. med. Dipl.-Chem. Rüdiger Walscheid • Axel Thuy • Dr. med. Martin Kirsch • Dr. med. Thomas Mertes
Laboratoriumsmedizin • Mikrobiologie • Infektionsepidemiologie • Bluttransfusionswesen • Hämostaseologie

Viktoriastraße 35-39 • 56068 Koblenz • Tel: 0261 / 30 40 50 • Fax: 0261 / 30 40 5-944 • www.labor-koblenz.de



Dieser Test wurde so konzipiert, dass Kriterien für tiefere *molekulare Remissionen* erfüllt werden (Cross et al., Leukemia, 2012): Hierbei wird das Molekulare Ansprechen (MR) mit Angabe der Sensitivität dokumentiert:

Einstufung	IS Wert	Erklärung
MR4	IS \leq 0,01%	Keine BCR-ABL Last bei mindestens 10 000 ABL-Kopien Oder niedrige BCR-ABL Last bei höherer ABL-Kopienzahl, welche in dem Quotienten \leq 0,01% resultiert
MR4,5	IS \leq 0,0032%	Keine BCR-ABL Last bei mindestens 32 000 ABL-Kopien Oder niedrige BCR-ABL Last bei höherer ABL-Kopienzahl, welche in dem Quotienten \leq 0,0032% resultiert
MR5	IS \leq 0,001%	Keine BCR-ABL Last bei mindestens 100 000 ABL-Kopien Oder niedrige BCR-ABL Last bei höherer ABL-Kopienzahl, welche in dem Quotienten \leq 0,001% resultiert

Indikation, Hinweis:

Verlaufskontrolle während der Therapie bei CML und Ph+ ALL.

BCR-ABL Mutationsanalyse (zum Nachweis einer sekundären Punktmutation bei TKI-Resistenz)

Nachweis einer Mutation in der ABL-Kinasedomäne

Material:

EDTA-Blut: 20 ml (unter 10^6 Leukozyten/ml); 10 ml (über 10^6 Leukozyten/ml)

EDTA-Knochenmark: 20 ml (unter 10^6 Leukozyten/ml); 10 ml (über 10^6 Leukozyten/ml)

Probenannahme:

Montag-Donnerstag, Freitag (bis 12 Uhr bzw. nach Vereinbarung)

Methode:

Reverse Transkription, PCR, Sanger-Sequenzierung.

Indikation, Hinweis:

Bei progredienter oder bei stagnierend hoher BCR-ABL-Kopienzahl trotz Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (u.a. Imatinib, Dasatinib, Nilotinib etc.).

Das Auftreten von sekundären Punktmutationen in der ABL Kinase-Domäne des BCR-ABL1 Fusionsgens geht oftmals mit einer Resistenz gegenüber dem verabreichten Medikament einher, so dass meist ein Wiederanstieg der BCR-ABL-Transkripte vermerkt wird. Studien belegen, dass die Mutationsart etwas darüber aussagt, ob eine Dosiserhöhung des Inhibitors sinnvoll sein kann oder ob ein Medikamentenwechsel in Betracht gezogen werden sollte. Entsprechend kommt dem Nachweis einer Punktmutation eine entscheidende prognostische Bedeutung zu.

Ansprechpartner:

Dr. rer. nat. Dipl.- Biol. N. Bollig
Telefon 0261 – 30405 422

Dr. rer. nat. Dipl.- Biol. K. Sabel-Diehl
Telefon 0261 – 30405 871

MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz - Mittelrhein

Dr. med. Dipl.-Chem. Rüdiger Walscheid • Axel Thuy • Dr. med. Martin Kirsch • Dr. med. Thomas Mertes
Laboratoriumsmedizin • Mikrobiologie • Infektionsepidemiologie • Bluttransfusionswesen • Hämostaseologie

Viktoriastraße 35-39 • 56068 Koblenz • Tel: 0261 / 30 40 50 • Fax: 0261 / 30 40 5-944 • www.labor-koblenz.de

