



Fachinformation – Labordiagnostik 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:

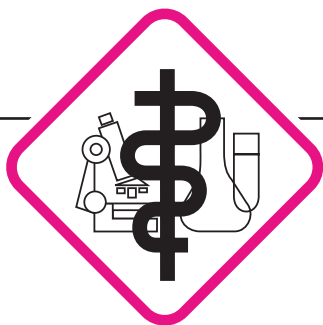
- **Material: Bei normaler Zellularität** nach Möglichkeit 10 ml peripheres Blut und/oder 3 ml Knochenmark bzw. BCR-ABL-Verlaufskontrolle: 20 ml peripheres Blut oder 10 ml Knochenmark. Als Antikoagulans kann sowohl EDTA als auch Heparin verwendet werden.
- **Probenannahme:** Montag-Donnerstag, Freitag bis 15 Uhr bzw. nach Vereinbarung

BCR-ABL qualitativ (DD/ED und Bestimmung der BCR-ABL-Transkriptvariante)

- Nachweis der Major-, Minor-, Micro- sowie seltenere Fusionsprodukte (b2a2, b3a2, e1a2, e19a2, e6a2, e1a3, e14a3)
- **Methode:** Multiplex PCR, Fragmentanalyse
- **Indikation, Hinweis:** Differentialdiagnose bei CML DD MPN oder Ph+ ALL

BCR-ABL quantitativ (Verlaufskontrolle unter Therapie)

- Nachweis der BCR-ABL **Major** Fusionsprodukte (b2a2 & b3a2 \triangleq p210)
- **Methode:** Real-Time PCR



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 <u>oder</u> 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 <u>oder</u> 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 <u>oder</u> niedrige BCR-ABL Last bei höherer ABL-Kopienzahl, welche in dem Quotienten $\leq 0,001 \%$ resultiert

- *Indikation, Hinweis:* Verlaufskontrolle bei bekannter CML und Ph+ ALL

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

- Nachweis einer Mutation in der ABL-Kinasedomäne
- Methode: 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, sodass 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 und therapeutische Bedeutung zu.

Ihr Ansprechpartner bei Rückfragen:

Dr. rer. nat. Dipl.- Biol. N. Samel
Tel.: +49 261 30 405-422
E-Mail: n.samel@labor-koblenz.com

Dr. rer. nat. Dipl.- Biol. K. Sabel-Diehl
Tel.: +49 261 30 405-871
E-Mail: k.sabel-diehl@labor-koblenz.com