

Informationen zu *TET2*-Mutationen

In genomweiten SNP-Array Analysen von MDS Patienten wurden Deletionen und Regionen uniparentaler Disomie (UPD) im chromosomalen Locus 4q24 identifiziert. Durch anschließende Sequenzierung wurden Mutationen im *TET2*-Gen nachgewiesen, welche bei bis zu 26% aller MDS Patienten auftreten.

Bei den *TET2*-Mutationen handelt es sich somit um die häufigste bisher bekannte molekulare Aberration beim MDS. Neben dem MDS weisen auch andere myeloische Erkrankungen, darunter Myeloproliferative Neoplasien, Systemische Mastozytose, Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML), Akute Myeloische Leukämie (AML) und Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) Mutationen im *TET2*-Gen auf (siehe Tabelle). Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Vorhandensein von mutiertem *TET2* einen statistisch signifikant positiven Einfluss auf das progressionsfreie- und Gesamt-Überleben bei MDS Patienten hat (Kosmider *et al.*, Blood 2009).

Myeloische Erkrankung	Frequenz von <i>TET2</i> Mutationen
Myeloproliferative Erkrankungen	
Polycythaemia vera	10-16%
Primäre Myelofibrose	8-27%
Essenzielle Thrombocythämie	4-10%
Systemische Mastozytose	29%
Neoplasien mit Eosinophilie und Aberrationen von <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> und <i>FGFR1</i>	1-25%*
Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien	
Chronische Myelomonozytäre Leukämie	20-42%
Juvenile Myelomonozytäre Leukämie	keine
RARS-T	26%
Myelodysplastische Syndrome	6-26%
Akute Myeloische Leukämie	12-19%

(Abdel-Wahab *et al.*, Blood 2009; Delhommeau *et al.*, NEJM 2009; Jankowska *et al.*, Blood 2009; Tefferi *et al.*, Leukemia 2009; Tefferi *et al.*, Leukemia 2009; Flach *et al.*, Haematologica 2010; Langemeijer *et al.*, Nat Genet 2009, Kohlmann *et al.*, JCO 2010, *bisher unpublizierte Daten aus dem MLL)

Eine besonders hohe *TET2*-Mutationsrate von bis zu 42% weisen Patienten mit CMML auf. Kosmider *et al.* konnten zeigen, dass *TET2*-Mutationen bei CMML-1 Patienten (nach WHO) mit einer statistisch signifikant ungünstigeren Prognose einhergehen (Kosmider *et al.*, Haematologica 2009). In einem anderen Kollektiv von 82 CMML Patienten wurde in Übereinstimmung mit den Daten zur Prognose bei MDS hingegen eine günstige Prognose für Patienten mit *TET2*-Mutationen gezeigt (Kohlmann *et al.*, JCO 2010). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind somit für eine valide Einschätzung der prognostischen Bedeutung weitere Studien erforderlich. Bisher verfügbare Daten bei AML Patienten weisen den *TET2*-Mutationen eine negative prognostische Bedeutung zu (Abdel-Wahab *et al.*, Blood 2009). Die Ursache der Diskrepanz zu den bei MDS erhobenen Daten ist bisher weitgehend unklar.

Das Vorkommen von *TET2*-Mutationen bei myeloischen Erkrankungen weist auf eine Schlüsselrolle von *TET2* in der frühen Pathogenese myeloischer Neoplasien hin. Die biologische Funktion von *TET2* ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass *TET*-Proteine eine Rolle bei epigenetischen Regulationsmechanismen spielen (Tahiliani *et al.*, Cell 2009).