

Informationen zu molekularen Markern bei *BCR-ABL1*-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN)

Die *BCR-ABL1*-negativen chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) werden zurzeit unterteilt in Polycythämia vera (PV), primäre Myelofibrose (PMF) (früher auch Osteomyelofibrose (OMF) oder chronische idiopathische Myelofibrose (CIMF)), Essentielle Thrombozythämie (ET) und unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien (MPN-U). Außerdem werden die Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL), die Chronische Eosinophilenleukämie (CEL) ohne spezifische Rearrangements sowie das Hypereosinophile Syndrom (HES) dazu gezählt. Als eigene Entität abgegrenzt werden laut WHO-Klassifikation 2008 myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und *PDGFRA*-, *PDGFRB*- oder *FGFR1*-Rearrangement.

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik der MPN hat die **V617F-Mutation im Exon 14 des *JAK2*-Gens** (Januskinase 2) eingenommen. Hierbei kommt es zu einem Austausch von Guanidin durch Thymidin an Nukleotidposition 2343, was zu einer Substitution von der Aminosäure Valin an Position V617 durch Phenylalanin führt. Diese Mutation, die in einer erhöhten Kinaseaktivität resultiert, findet sich bei >95% aller PV, wobei sie hier meist in homozygoter Form vorliegt. V617F-Mutationen finden sich auch bei ca. 50% aller ET (fast immer heterozygot) und 50% aller PMF (hetero- oder homozygot). Generell scheint eine höhere Mutationslast (also das Verhältnis Mutation : Wildtyp) mit einer fortgeschritteneren Erkrankung einherzugehen.

Bei etwa 10% aller V617F-negativen PV-Fälle finden sich **Mutationen im Exon 12 des *JAK2* Gens, die im Gegensatz zur V617F-Mutation heterogen sein können**. Diese Mutationen sind meistens Insertionen oder Deletionen im Bereich der Aminosäurereste 538-543, wobei seltener auch Punktmutationen (Missensemutationen) oder größere Insertionen vorliegen können. Etwa die Hälfte aller Patienten mit *JAK2*Exon12-Mutationen weisen nicht den klassischen PV-Phänotyp auf sondern imponieren als isolierte Erythrozytosen. Die klinische Symptomatik erscheint weniger ausgeprägt, aufgrund der insgesamt geringen Häufigkeit liegen zur Prognose aber bisher keine sicheren Daten vor.

Bei der *JAK2*V617F-negativen ET und PMF finden sich in 10-20% aller Patienten **Mutationen im *MPL*-Gen**, das für den Thrombopoetinrezeptor kodiert. Mutationen im *MPL* Gen liegen fast immer an der Position W515, wobei es zu einem Austausch des Tryptophans gegen Leucin (W515L), Lysin (W515L) oder seltener auch gegen Arginin (W515R), Serin (W515S) oder Alanin (W515A) kommt. Selten finden sich auch S505N-Mutationen. Auch diese Mutationen führen zu einer konstitutiven Aktivierung des *JAK-STAT* Signalweges, die Klinik von *JAK2*V617F und *MPL*W515 mutierten Patienten unterscheidet sich nicht. Analog zur *JAK2*V617F-Mutation gilt auch für die *MPL*-Mutationen, dass die Mutationslast bei der PMF in der Regel höher ist als bei der ET und bei Progression der Erkrankung zunehmen kann.

In weiteren 15% aller nicht weiter charakterisierten atypischen *BCR-ABL1* negativen CML wurden **Mutationen im *CBL*-Gen** nachgewiesen, einem Protoonkogen, das als negativer Regulator in zahlreichen Rezeptor-Tyrosinkinase-Signalwegen funktioniert. Die *CBL*-Mutationen finden sich ausschließlich bei der CMML (ca. 10%) und bei Patienten mit sogenannter atypischer CML. Sie sind insgesamt mit erhöhter Leukozytenzahl, aber nicht mit Thrombozytose oder Polyglobulie assoziiert und wurden somit bisher nicht bei PV, ET oder PMF beschrieben.

Bei jeweils 10-15% aller ET, PV und PMF wurden zudem **Mutationen im *TET2*-Gen**, einem Mitglied der *TET*-Onkogen-Familie, beschrieben, welche unabhängig vom *JAK2*-Status auftreten können. *TET2*-Mutationen finden sich in der Entstehungssequenz vor oder nach *JAK2* Mutationen, und stellen beim MPN frühe oder auch späte Ereignisse bei der Transformation dar. Da *TET2*-Mutationen bei allen MPN-Typen zu finden sind, erlauben sie keine Unterscheidung zwischen den Entitäten. Sie können jedoch hilfreich sein, um eine maligne Erkrankung von einer reaktiven Veränderung abzugrenzen, da sie nicht in der normalen Hämatopoese zu finden sind.

Bei familiär auftretenden MPN lassen sich gelegentlich **Mutationen in den *VHL*-, *EPO*-, *THPO*-, *HIF2A*- und *PHD*-Genen** finden. Diese Mutationen sind sehr selten und sollten dann untersucht werden, wenn alle anderen Marker negativ sind, der Patient sehr jung ist und es eine positive Familienanamnese gibt.

***PDGFRA*- und *PDGFRB*-Rearrangements** spielen bei MPN eine untergeordnete Rolle, sind jedoch Entität-definierend bei den myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie. Hier sind die Regionen auf 4q11-13 bzw. 5q31-33 involviert. Sehr variable Fusionspartner sind für beide Gene in der Literatur beschrieben, wobei *FIP1L1-PDGFRA*-Rearrangement und *ETV6-PDGFRB* die häufigsten *PDGFR*-Rearrangements sind. Ein Screening ist mittels FISH und PCR möglich, wobei für die genaue Bestimmung des Partners meistens die Zytogenetik benötigt wird. Unabhängig vom Partnergen ist der Nachweis von *PDGFR*-Rearrangements aus therapeutischer Sicht von großer Bedeutung, da diese meist ein gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zeigen.

Sehr charakteristisch ist auch das **8p11-Syndrom**, welches sich klinisch ebenfalls durch Eosinophilie auszeichnet, aber in der Regel zusätzlich zusammen mit Non-Hodgkin-Lymphomen auftritt sowie mit einem hohen Transformationsrisiko zu akuten Leukämien einhergeht. Auf molekularer Ebene ist hierbei *FGFR1-ZNF198*-Rearrangement oder ein anderes seltenes *FGFR1*-Rearrangement nachweisbar. Diese Erkrankungen zeigen kein Ansprechen auf bisher verfügbare Tyrosinkinase-Inhibitoren.