

Informationen zur Zytogenetik von *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) dazugezählt. Als eigene Entität abgegrenzt werden laut WHO-Klassifikation 2008 myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und *PDGFRA*-, *PDGFRB*- oder *FGFR1*-Rearrangement.

Im Gegensatz zur CML, die durch das Vorliegen eines *BCR-ABL1*-Rearrangements bzw. eines Philadelphia Chromosoms eindeutig definiert ist, handelt es sich bei den *BCR-ABL1* negativen myeloproliferativen Erkrankungen aus zytogenetischer Sicht um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Dies gilt in Bezug auf die Häufigkeit von klonalen Chromosomenaberrationen und für die Art der Aberrationen.

Chromosomale Aberrationen werden am häufigsten bei der PMF beobachtet (40%), gefolgt von PV (35%) und CMML (24%), wohingegen sich Karyotypveränderungen bei der ET nur selten finden lassen (~3%) (Bacher et al., Ann Hematol, 2005). Im Allgemeinen scheint der Nachweis chromosomaler Veränderungen bei Diagnosestellung einer MPN mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert zu sein, und das Auftreten komplexer Karyotypen im Verlauf einer MPN erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Überganges in die Blastenkrise (Haferlach et al., Ann Hematol, 2008). SNP-Array Analysen zeigten in der Blastenkrise gehäuft Deletionen der Gene *ETV6* (Chr. 12), *TP53* (Chr. 17) und *RUNX1* (Chr. 21) (Thoennissen et al., Blood, 2010).

Über 80% der chromosomalen Aberrationen bei MPN sind **unbalancierte Veränderungen**, wobei die **Trisomie 8 (+8)** die häufigste klonale Veränderung darstellt (~20% der PV Fälle, 10% bei der PMF). Das Vorliegen einer Trisomie 8 lässt allerdings nur bedingt Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung zu, da sie auch bei MDS und AML auftritt. Spezifischer ist bei der PV der **Nachweis einer Trisomie 9** oder **Trisomie 9p**, die in etwa 10% der Fälle beobachtet werden. Diese gehen praktisch immer mit einer homozygoten V617F Mutation im *JAK2*-Gen (s.u.) einher. Weitere Veränderungen bei MPN betreffen Chromosom 7 (-7, 7q-), die oftmals in Kombination mit *JAK2*-Mutationen vorkommen (Dunlop et al., Am J Clin Pathol, 2011). Eine typische Veränderung stellt auch die Deletion im langen Arm eines Chromosoms 20 (**del(20q)**) dar. Zugewinne von Material des langen Armes des Chromosoms 1 (**+1q**) und Deletionen im langen Arm von Chromosom 13 (**del(13q)**) finden sich gehäuft bei der PMF (6 bzw. 10% der Fälle). Bei PV und PMF werden außerdem Deletionen im kurzen Arm des Chromosoms 12 (**del(12p)**) beobachtet. Seltene, für die CMML typische chromosomale Veränderungen sind der Zugewinn eines Chromosoms 21 (**+21**) sowie das Auftreten eines Isochromosoms 17 (**i(17q)**). Weitere zytogenetische Veränderungen bei MPN sind der Verlust des Chromosoms Y (-Y) sowie Zugewinne eines Chromosoms 19 (**+19**).

Balancierte Translokationen spielen bei MPN eine untergeordnete Rolle, sind jedoch Entität-definierend bei den myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie. Hier sind die Regionen auf **5q31-33** bzw. **8p11** involviert. Die korrespondierenden Genloci kodieren für die Rezeptortyrosinkinasen *PDGFRB* bzw. *FGFR1*. Mehrere Fusionspartner sind für beide Gene in der Literatur beschrieben, bei der t(5;12)(q33;p12) ist dies beispielsweise das Onkogen *ETV6*, welches mit *PDGFRB* fusioniert (Cross und Reiter, Leukemia, 2002). 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 ***PDGFRB*-Rearrangements** aus therapeutischer Sicht von großer Bedeutung, da diese meist ein gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zeigen.

Ein ebenfalls gutes therapeutisches Ansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren konnte bei myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie und einem Rearrangement zwischen den Genen *FIP1L1* und *PDGFRA* beobachtet werden (Cools, et al., NEJM, 2003), welches durch eine submikroskopische Deletion im langen Arm des Chromosoms 4 del(4)(q12q12) entsteht. Diese Veränderung ist in der Chromosomenbänderungs-Analyse nicht sichtbar. Die Deletion des Gens *CHIC2* kann jedoch mittels FISH und das resultierende ***FIP1L1-PDGFRB*-Rearrangement** mittels PCR nachgewiesen werden (Gotlib et al., Blood, 2004).

Das sog. **8p11-Syndrom** zeichnet sich klinisch durch Eosinophilie und eine häufige Assoziation mit Non-Hodgkin Lymphomen sowie eine hohe Transformationsrate zu akuten Leukämien aus. Zytogenetisch findet sich meist eine Translokation t(8;13)(p11;q12), welche auf molekularer Ebene zu einem *ZNF198-FGFR1*-Rearrangement führt (Cross und Reiter, Leukemia, 2002). Diese Erkrankungen zeigen kein Ansprechen auf bisher verfügbare Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Zusätzlich zur zytogenetischen Analyse hat die **molekulargenetische Diagnostik** bei myeloproliferativen Neoplasien einen hohen Stellenwert. Informationen zu den häufigsten molekularen Mutationen finden Sie auf dem Informationsblatt „Informationen zur Molekulargenetik von *BCR-ABL1*-negativen Myeloproliferativen Neoplasien“.