



Myeloproliferativen Neoplasien (MPN): JAK2, Calreticulin und MPL

Das zunehmende Verständnis molekularer Grundlagen der Tumorbilogie und die technischen Fortschritte in den molekularbiologischen Untersuchungsmethoden eröffnen die Möglichkeit, direkt an Präparaten malignitätsassoziierte Veränderungen auf molekularer Ebene zu diagnostizieren. Zu den Tests der molekularen Pathologie zählt die **Paneldiagnostik von JAK2, Calreticulin und MPL bei Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)**.

BIOLOGISCHER HINTERGRUND

Der Begriff Myeloproliferative Neoplasien, MPN bezeichnet eine Gruppe von Krankheitsbildern, die auf der pathologischen Expansion hämatopoetischer Stammzellen beruhen. MPN basieren auf einer abnormen, klonalen Expansion einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen im Knochenmark. Zugrunde liegen meist somatische Mutationen in verschiedenen Genen, die z. B. durch die Aktivierung von Tyrosinkinase die Proliferation konstitutiv aktivieren.

PANELDIAGNOSTIK BEI MPN

Die häufigsten MPN sind

- **chronische myeloische Leukämie (CML)**
- **Polycythaemia vera (PV)**
- **primäre Myelofibrose (PMF)**
- **essentielle Thrombozythämie (ET)**

Die molekulare Pathologie kann durch den Nachweis verschiedener Mutationen entscheidend zur Präzisierung der Diagnose beitragen:

CML:

Die chronische myeloische Leukämie ist im klinischen Kontext einer vorherrschenden granulopoetischen Hyperplasie durch die sog. Philadelphia-Translokation t(9;22) definiert. Durch diese Umlagerung entsteht das BCR-ABL-Fusionsprotein mit konstitutiver ABL-Tyrosinkinase-Aktivität, das die vornehmlich granulopoetische Proliferation antreibt. Die Translokation kann mit unterschiedlichen Methoden (PCR, FISH) nachgewiesen werden. Die Diagnose wird meist aus dem peripheren Blut gestellt, die entsprechende molekularpathologische Diagnostik ist nicht Bestandteil des hier vorgestellten MPN-Algorithmus BCR-ABL-negativer MPN.

Polycythaemia vera (PV):

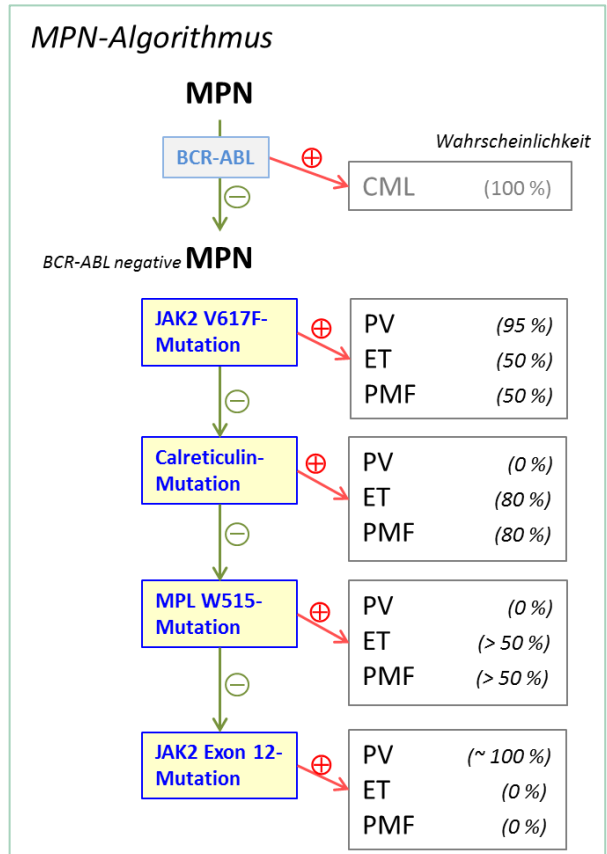
Bei praktisch allen PV-Patienten ist eine Mutation im JAK2-Gen nachweisbar. Dabei zeigen ca. 95 % der Patienten eine JAK2 V617F-Mutation im Exon 14 und ca. 5 % eine Mutation im Exon 12 des JAK2-Gens. Calreticulin- und MPL-Mutationen sind bei PV-Patienten bisher nicht detektiert worden.

primäre Myelofibrose (PMF) und essentielle Thrombozythämie (ET):

Der Großteil der PMF- und ET-Patienten zeigt entweder eine JAK2-V617F-Mutation (ca. 50 %) oder eine Mutation im Calreticulin Exon 9 (ca. 40 %). In ca. 5 % der PMF- und ET-Patienten wurde eine MPL-Mutation im Kodon 515 detektiert, während bei diesen Patienten bisher keine Mutationen im JAK2 Exon 12 nachgewiesen wurden.

Übersichtstabelle

	JAK2 V617F Mutation [%]	CALR Mutation [%]	JAK2 Exon 12 Mutation [%]	MPL W515 Mutation [%]
PV	95	0	2 - 4	0
ET	50	40	0	1 - 9
PMF	50	40	0	5



Fazit:

Mit Hilfe des hier vorgestellten MPN-Algorithmus lassen sich Mutationen in nahezu 100% der PV-Patienten und in über 90% der Patienten mit PMF oder ET nachweisen, so dass bei negativem Nachweis stets auch eine reaktive Knochenmarksveränderung oder eine andere, seltene MPN, ggf. auch eine myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasie in Betracht zu ziehen ist. Eine weitere Einordnung (PV, PMF, ET) kann nur unter Berücksichtigung der Histomorphologie und der Klinik erfolgen.

NACHWEISMETHODE

PCR-Amplifikation ggf. mit HRM-Analyse (high resolution melting analysis) und Sequenzierung; u. U. V617F-mutationsspezifische PCR

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Frisches oder Formalin-fixiertes (EDTA-entkalktes) Knochenmark.

ANSPRECHPARTNER

Dr. Marcus Bettstetter

LITERATUR

Lundberg *et al.* Blood. 2014 Apr 3;123(14):2220-8. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167.

Nangalia *et al.* N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2391-405.

Klampfl *et al.* N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2379-90.