



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Nachweis bzw. Ausschluss einer somatischen Mutation in Exons 10 und 11 des Thrombopoietin-Rezeptor (MPL)-Gens

Die BCR-ABL-negativen myeloproliferativen Syndrome umfassen die Polycythämia vera (PV), die essentielle Thrombozythämie (ET) und die idiopathische/primäre (Osteo-) Myelofibrose mit Myeloid-Metaplasie (CIMF, OMF, PMF oder MMM). Alle drei Erkrankungen sind klonalen Ursprungs und durch eine oder mehrere somatische, d. h. erworbene Mutationen verursacht. Bei etwa 80-95 % der Patienten mit einer Polycythämia vera, bei ca. 25-55 % der Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie und bei rund 40-65 % der Patienten mit einer chronischen idiopathischen Osteomyelofibrose lässt sich ein Guanin-zu-Thymin-Austausch an Nukleotidposition 1849 in Exon 14 des auf Chromosom 9p24 lokalisierten JAK2-Gens nachweisen. Die daraus resultierende Valin617 (GTC)→Phenylalanin (TTC)/-p.Val617Phe-/V617F-Substitution führt zu einer konstitutiven JAK2-Aktivierung und damit zu einer verstärkten, Zytokin-unabhängigen Zellproliferation. Da jedoch viele der Patienten mit einer ET oder PMF keine JAK2-Mutation aufweisen, aber dennoch Granulozyten klonalen Ursprungs besitzen, wurde postuliert, daß in diesen Fällen somatische Mutationen in anderen Genen nachweisbar sein müssten. Dies hat sich durch die Entdeckung erworbener Mutationen vor allem an den Aminosäure-Positionen 505 und 515 des Thrombopoietin-Rezeptors (TPOR) bestätigt (Pikman et al. 2006. PLoS Med. 3: e270; Pardani et al. 2006. Blood 108: 3472-3476; Beer et al. 2008. Blood 112: 141-149), die sich in Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten und NK ("natural killer")-Lymphozyten nachweisen lassen (Chaligne et al. 2007. Blood 110: 3735-3743). Das vom MPL ("myeloproliferative leukemia virus oncogene")-Gen auf Chromosom p34 kodierte Protein fungiert als Rezeptor für Thrombopoietin, einen Wachstumsfaktor, der die Produktion hämatopoetischer Progenitor-Zellen und Thrombozyten steuert. Es wurde zuerst bei Mäusen als Bestandteil eines murinen Retrovirus entdeckt, das bei diesen Tieren zu einer akuten Leukämie mit rascher Vermehrung der erythrozytären, granulozytären und megalokaryozytären Vorläuferzellen und damit zu einer Polyzythämie, Thrombozytose und Hepatosplenomegalie führt. Die Untersuchung von Patienten mit einem myeloproliferativen Syndrom hat gezeigt, dass sich der häufige Tryptophan515 (TGG)→Leucin (TTG)/-p.Trp515Leu-/W515L-Austausch und die selteneren Tryptophan515 (TGG)→Lysin (AAG oder AAA)/-p.Trp515Lys-/W515K-, Tryptophan515 (TGG)→Alanin (GCG)/-p.Trp515Ala-/W515A-, Tryptophan515 (TGG)→Arginin (CGG)/-p.Trp515Arg-/W515R-, Serin505 (AGC)→Asparagin (AAC)/-p.Ser505Asn-/S505N-, Serin505 (AGC)→Cystein (TGC)/-p.Ser505Cys-/S505C- und Valin501 (GTG)→Alanin (GCG)/-p.Val501Ala-/V501A-Substitutionen bei etwa 10 % der Patienten mit einer PMF und bei etwa 3 % der Patienten mit einer ET nachweisen lassen, nicht jedoch bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom, einer PV, AML (mit Ausnahme der akuten megakaryoblastären Leukämie), ALL, CML oder CMML. Die S505N-Mutation ist als Keimbahn-Mutation bei einer japanischen Familie mit Thrombozythämie erstbeschrieben worden (Ding et al. 2004. Blood 103: 4198-4200). In ca. 10-30 % der Fälle ist sowohl eine MPL-Mutation als auch der JAK2-V617F-Austausch nachweisbar. Darüber hinaus wurden weitere somatische Mutationen in Exon 11 des MPL-Gens gefunden (Ma et al. 2011. Diagn. Mol. Pathol. 20: 34-39).

Die Aminosäure-Austausche des Thrombopoietin-Rezeptors führen (allein oder in Kombination mit anderen genetischen Alterationen) wie die JAK2-Mutationen zu einer konstitutiven, Zytokin-unabhängigen Aktivierung des JAK-STAT-Weges. Klinisch resultiert dies in einer verminderten Hämoglobin-Konzentration, einer erhöhten Megakaryozyten- und Thrombozyten-Zahl sowie einer verminderten Zellularität des Knochenmarks.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: Zur Detektion der somatischen Mutationen wird die genomische DNA des Patienten aus den kernhaltigen Zellen des Blutes isoliert. Anschließend werden die Exons 10 und 11 des MPL-Gens auf Chromosom 1p34.2 amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen