

Genetik Hämatologische Neoplasien

Hochdurchsatz-Sequenzierung Myeloische Neoplasien

Das aktuelle Genpanel erlaubt die Detektion der Mehrheit der gemäss WHO 2022 für myeloische Neoplasien relevanten genetischen Varianten, genomischen Aberrationen sowie Fusionsgenen. Dabei umfasst die Analyse die quantitative Detektion von Sequenzvarianten der gesamten kodierenden Region von 94 Genen, die qualitative Detektion von *FLT*-ITDs, *KMT2A*-PTDs, Regionen mit Heterozygotie-Verlust (LoH) sowie genomische Aberrationen (Monosomien, Trisomien, partielle Deletionen) in spezifischen Regionen. Weiter erlaubt der Ansatz neu ein partner-agnostisches, qualitatives Screening für Translokationen/Fusionsgenen in 28 Genen, die mit akuter myeloischer Leukämie, myeloischem dysplastischem Syndrom (MDS), chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) und weiteren myeloischen Erkrankungen assoziiert sind. Die analytische Sensitivität (Limit of Detection, LOD) beträgt ca. 1% Varianten-Allelfrequenz.

Genpanel, gesamte kodierende Region:

ABL1, ANKRD26, ASXL1, ASXL2, ATM, ATRX, BCOR, BCORL1, BLM, BRAF, CALR, CBL, CBLB, CBLC, CCND2, CDKN2A, CEBPA, CHEK2, CREBBP, CSF3R, CSNK1A1, CTCF, CUX1, DDX41, DHX15, DNMT3A, ELANE, ETNK1, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, GNB1, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, IL7R, JAK1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KMT2A, KMT2D, KRAS, LUC7L2, MPL, MSH2, MYC, MYD88, NF1, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PDGFRA, PHF6, PIGA, PML, PPM1D, PRPF8, PTEN, PTPN11, RAD21, RB1, RBBP6, RUNX1, SAMD9, SAMD9L, SBDS, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SMC3, SRP72, SRSF2, STAG1, STAG2, STAT3, STAT5B, TERT, TET2, TP53, U2AF1, U2AF2, UBA1, WT1, ZRSR2

Weitere detektierbare Varianten:

- *FLT*-ITD (internal-tandem duplication)
- *KMT2A*-PTD (partial tandem duplication)
- LoH (Loss of heterozygosity)

Chromosomale Aberrationen (qualitativ):

-5, del(5q), -7, del(7q), +8, +9, del(11q), del(12p), -13, del(13q), del(17p), +19, del(20q)

Partner-agnostische Detektion von Translokationen/Fusionsgenen (qualitativ):

Gen	Chr.	Exon, [Intron]
<i>ABL1</i>	9q34.12	1, 2, 3
<i>BCL9</i>	1q21.2	8, 9
<i>BCR</i>	22q11.23	1, 13, 14, 15, 19
<i>CBFB</i>	16q22.1	5
<i>DEK</i>	6p22.3	2, 9
<i>EP300</i>	19q13.2	6
<i>ETV6</i>	12q13.2	4, 5
<i>FGFR1</i>	8p11.23	7, 8, 9, 10
<i>FIP1L1</i>	4q12	10, 11, 12, 13
<i>JAK2</i>	9p24.1	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
<i>KAT6A</i>	8p11.21	15, 16
<i>KMT2A (MLL1)</i>	11q23.3	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 21, 22, 23
<i>MEF2D</i>	1q22	5, 6, 7
<i>MYH11</i>	16p13.11	28, 29, 30, 31, 32

Gen	Chr.	Exon, [Intron]
<i>NUP214</i>	9q34.13	6, 16, 17
<i>NUP98</i>	11p15.4	10, 11, 12, 13
<i>PCM1</i>	8p22	24, 25, 26, 28, 36
<i>PDGFRA</i>	4q12	11, 12, [12]
<i>PDGFRB</i>	5q32	9, 10, 11
<i>PICALM</i>	11q14.2	16, 17, 18
<i>PML</i>	15q24.1	3, 5, 6, [6]
<i>RARA</i>	17q21.2	2
<i>RUNX1</i>	21q22.12	6
<i>RUNX1T1</i>	8q21.3	1
<i>SET</i>	9q34.11	7
<i>TAL1</i>	1p33	1, 2, 3
<i>TCF3</i>	19p13.3	13, 14, 15, 16, 17
<i>ZNF384</i>	12p13.31	2

Auswahl an detektierbaren Varianten myeloischer Neoplasien nach WHO-Entität

WHO-Entität	Auswahl relevanter Gene, gesamte kodierende Region	Auswahl von relevanten Fusionen resp. genomischen Aberrationen
Chronische myeloische Leukämie (CML)	ABL1	BCR::ABL1 [t(9;22)(q34;q11.2)], -7, +8, +19, +21,
Myeloproliferative Neoplasien (MPN)		
Polycythaemia vera (PV)	JAK2, TET2, ASXL1, DNMT3A, IDH1, IDH2	
Essentielle Thrombozythämie (ET)	JAK2, CALR, MPL, TET2, ASXL1 u. a.	
Primäre Myelofibrose (PMF)	JAK2, CALR, MPL, ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2	del(20q), del(13q), +8, +9, -5, del(5q), -7, del(7q), del(12p)
MDS-/MPN Neoplasien		
Chronisch myelomonozytische Leukämie (CMML)	ASXL1, CBL, DNMT3A, EZH2, JAK2, KRAS, NRAS, PTPN11, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1, ZRSR2	Ausschluss BCR::ABL1, -7, del(7q), +8
VEXAS-Syndrom	UBA1	
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	ASXL1, EZH2, JAK2, KRAS, MPL, NRAS, RUNX1, SF3B1, TET2, TP53	del(5q), -7, del(7q)
Akute Myeloische Leukämie (AML), diverse	ASXL1, ASXL2, DHX15, EZH2, FLT3-ITD, FLT3-TDK, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, NF1, NPM1, NRAS, SRSF2, TET2	PML::RARA [t(15;17)(q24;q21)], RUNX1::RUNX1T1 [t(8;21)(q22;q22)], CBFB::MYH11 [inv(16)(p13q22)], DEK::NUP214 t(6;9)(p23;q34)], KMT2A-Rearrangements , -7/7q
Chronic neutrophilic leukemia (CNL)	ASXL1, CBL, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETNK1, EZH2, GATA2, JAK2, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, TET2, U2AF1, U2AF2, ZRSR2	
Myeloide/lymphoide Neoplasien mit Eosinophilie und TK-Fusionen (MLN-eo-TK)		PDGFRA (z.B. FIP1L1::PDGFRA), PDGFRB (z.B. t(5;12) ETV6::PDGFRB), FGFR1 (8p11-Rearrangements), JAK2-Fusionsgene
Chronisch eosinophile Leukämie (Hypereosinophilie)	ASXL1, CBL, EZH2, IDH1, IDH2, NF1, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SRSF2, STAT5B, TET2, TP53	Screening für CML-, AML-, resp. MLN-TK-Translokationen CBFB::MYH11, FIP1L1::PDGFRA, ETV6::ABL1 , Fusionen mit PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 , inkl. NHL mit IGH::IL3 ; +8, -7/del(7q), del(13q), del(20q)