



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen
zur Unterstützung von Erwachsenen mit
Leukämien und Lymphomen e.V.



Unter der Schirmherrschaft
der Deutschen Krebshilfe e.V.

Mitglied im



**12. BUNDESWEITER
DLH-PATIENTENKONGRESS
Leukämien & Lymphome
20. und 21. Juni 2009 in Berlin**

—Textbeiträge—

**Genetische Labordiagnostik bei Leukämien
und Lymphomen**

Dr. rer. nat. Christiane Bommer, Berlin

Redaktionelle Bearbeitung:
DLH-Geschäftsstelle Bonn

Warum wird bei einer Leukämie- oder Lymphom-Erkrankung auch eine genetische Labordiagnostik durchgeführt?

Geht es bei der genetischen Diagnostik nicht nur um Erkrankungen, die vererbt werden? Wir wollen dies genauer betrachten. In der Genetik beschäftigen wir uns mit den „Erbanlagen“, d.h. dem in der Zelle vorhandenen „Bauplan“, in dem alle Informationen für den Aufbau und das Funktionieren des gesamten Organismus gespeichert sind, und deren Weitergabe an die folgenden Generationen. Normalerweise befindet sich in allen Zellen des Organismus das gleiche genetische Material. Über die Eizellen bzw. Samenzellen wird es an die Kinder weitergegeben. Bei genetisch bedingten Erkrankungen, die innerhalb der Familie weitergegeben werden können, liegt eine Veränderung des genetischen Materials in jeder Zelle des Körpers vor. Diese Veränderung kann schon in allen Zellen von Vater oder Mutter des von der Erkrankung Betroffenen vorgelegen haben, aber auch zufällig in einer Eizelle oder Samenzelle neu entstanden sein. Solche genetischen Veränderungen können natürlich nicht nur in den Ei- oder Samenzellen, sondern in jeder Zelle des Körpers auftreten. In jeder Zelle unseres Körpers ist das genetische Material durch unsere Umwelt, aber auch durch in der Zelle ablaufende chemische Vorgänge ständigen Schädigungen ausgesetzt (10 000 bis 1 Million Schädigungen pro Zelle und Tag). Das könnte kein Organismus überleben, besäße die Zelle nicht ein sehr umfangreiches, gut arbeitendes Reparatursystem für diese Störungen. Manchmal jedoch sind die Schädigungen zu groß oder das Reparatursystem arbeitet nicht korrekt - vielleicht ist ein Teil dieses Systems auch selbst betroffen - dann kommt es zu einer bleibenden Veränderung, einer Mutation. Diese Veränderung wird bei einer Teilung der Zelle an die Tochterzellen weitergegeben. Ist die Zelle, in der diese Mutation stattgefunden hat, eine Zelle aus dem Knochenmark, die sich zu einer Zelle des Blutes (einem Erythrozyten, einem Leukozyten oder einem Thrombozyten) entwickeln soll, und ist der Defekt an einer Stelle des „Bauplans“ aufgetreten, die eine wichtige Funktion für das Wachstum und die Entwicklung (Differenzierung) dieser Zelle spielt, so kann sich eine Leukämie oder ein Lymphom entwickeln. Vor allem akute Leukämien entstehen jedoch erst, wenn mindestens zwei (verschiedene) dieser Veränderungen zusammentreffen. Eine Leukämie ist also in den allermeisten Fällen keine familiäre genetische Erkrankung, die von einer Generation an die nächste weitergegeben werden kann, sondern eine genetische Erkrankung auf der Ebene der Zelle bzw. eines spezifischen Gewebes. Die genetische Veränderung in einer Zelle wird an alle Tochterzellen, die durch Zellteilung aus dieser Zelle entstehen, weitergegeben.

Wie können wir das genetische Material untersuchen?

Da, wie zuvor erläutert, die Veränderung nur in speziellen Zellen vorliegt, ist es natürlich wichtig, dass genau diese Zellen untersucht werden. Bei Leukämien bedeutet dies in den meisten Fällen eine Untersuchung aus dem Knochenmark. Bei manchen Erkrankungen (z.B. Chronische Lymphatische Leukämie) und Erkrankungsstadien können aber auch Blut oder Zellen aus einem Lymphknoten (bei Lymphomen) das richtige Untersuchungsmaterial sein. In vielen Fällen werden die Zellen vor einer genetischen Untersuchung für kurze Zeit in einer Zellkultur vermehrt.

Folgende Untersuchungsmethoden stehen uns zur Verfügung:

Chromosomenanalyse (zytogenetische Diagnostik)

In den Chromosomen (wörtlich übersetzt: „anfärbbare Körperchen“) ist die Erbinformation, der „Bauplan“, verpackt. Nur kurz vor einer Teilung der Zelle ist sie so dicht gepackt, dass man das Chromosom nach entsprechender Färbung bereits mit einem normalen Lichtmikroskop sehen kann. Durch eine mikroskopische Analyse kann nicht nur festgestellt werden, ob die Anzahl der Chromosomen stimmt (normale Anzahl: 46), sondern auch, ob ein Chromosom zu kurz oder zu

lang ist oder ob Stücke zwischen zwei Chromosomen ausgetauscht sind. Im Knochenmark von Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie (CML) erkennt man z.B. einen Austausch kleiner Stücke zwischen zwei Chromosomen, einem Chromosom Nr. 9 und einem Chromosom Nr. 22. Dieser Stückaustausch wird als „Philadelphia-Translokation“ bezeichnet, das veränderte Chromosom 22 als „Philadelphia-Chromosom“. Durch diesen Umbau kommt es zu einer Veränderung der Funktion eines wichtigen Gens; die Zellteilung im Knochenmark ist gesteigert.

Neben der einfachen (konventionellen) Chromosomenanalyse gibt es noch eine Weiterentwicklung dieser Methode, bei der man bestimmte Abschnitte auf dem Chromosom, die von besonderem Interesse sind, mit fluoreszierenden Farbstoffen markieren kann. Man bezeichnet diese Methode als **molekulare Zytogenetik** oder **FISH-Analyse**. Mit dieser Methode kann z.B. sehr einfach erkannt werden, ob ein Stück auf einem Chromosom fehlt, und das selbst dann, wenn es so klein ist, dass dies an dem Chromosom im normalen Mikroskop nicht sichtbar ist. Man muss allerdings zuvor wissen, nach welchem Abschnitt man suchen möchte. Ein Beispiel ist ein kleiner Stückverlust (Fachausdruck: Deletion) auf einem Chromosom Nr. 13, den man bei einem Teil der Patienten mit einer Chronischen Lymphatischen Leukämie oder mit einem Multiplen Myelom (Plasmozytom) nachweisen kann. Und auch die schon erwähnte Philadelphia-Translokation können wir so nachweisen. In diesem Fall müssen wir mit zwei Farben arbeiten: Rot für das Stück auf dem Chromosom 9, grün für das auf dem Chromosom 22. Wenn beide Abschnitte durch den Umbau nebeneinander zu liegen kommen, liegen die Farben ganz eng aneinander, überstrahlen sich zum Teil und ergeben eine gelbe Mischfarbe.

Molekulargenetische Diagnostik

Wenn wir kleinste Veränderungen im Erbmateriale nachweisen möchten - Veränderungen in einem einzigen Gen - dann ist eine Chromosomenanalyse eine viel zu „grobe“ Methode. Wir müssen auf molekulargenetische (molekularbiologische) Methoden zurückgreifen und das betreffende Gen selbst untersuchen. Ein großer Teil aller Leukämien wird durch Veränderungen in einem oder mehreren Genen verursacht. Wenn man eine Genveränderung nachweisen oder ausschließen möchte, muss man immer genau wissen, welches Gen man untersuchen soll. Es wird gezielt nach Veränderungen eines bestimmten Gens gesucht (z.B. nach einer Veränderung im Gen JAK2 bei myeloproliferativen Erkrankungen wie Polycythaemia Vera oder Essentieller Thrombozythämie). Die molekulargenetischen Methoden sind aber auch dazu geeignet, die Chromosomenumbauten, die wir in der Chromosomendiagnostik nachweisen können, wie z.B. die Philadelphia-Translokation, zu erkennen. Allerdings muss man auch hier genau wissen, nach welchem Umbau man sucht.

Was sagt der genetische Befund dem Arzt?

Ein genetischer Befund muss immer im Zusammenhang mit den klinischen Befunden und den anderen Laborwerten gesehen werden. Dann kann er dem Arzt wichtige Hinweise für die Behandlung der Leukämie geben:

- **Bestätigung der Diagnose**, z.B. Nachweis eines Stückverlustes am Chromosom 5q bei Verdacht auf ein 5q-Minus-Syndrom (spezielle Form eines Myelodysplastischen Syndroms mit relativ mildem Verlauf)
- **Ausschluss einer Diagnose**, z.B. Ausschluss einer CML bei Verdacht auf eine andere myeloproliferative Erkrankung

- **Nachweis von Erkrankungen/Unterformen mit speziellen Therapie-Anforderungen:**
Spricht der Befund für eine Unterform der Erkrankung, für die eine intensivere Therapie notwendig ist? Liegt eine Veränderung vor, für die eine gezielte Therapie möglich ist?
Beispiele:
 - Eine Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) mit einem Verlust eines p53-Gens verlangt eine andere Therapie als eine CLL ohne diese Veränderung.
 - Die Medikamente Imatinib [Glivec®], Nilotinib [Tasigna®] und Dasatinib [Sprycel™] wirken gezielt gegen die durch die Philadelphia-Translokation bei CML verursachten Veränderungen.
 - Es wird an der Entwicklung eines Medikamentes gearbeitet, das gezielt bei einer Unterform des Multiplen Myeloms mit einem Umbau zwischen einem Chromosomen 4 und einem Chromosom 14 eingesetzt werden kann.
- **Verlaufskontrolle**
Sind Zellen mit Veränderungen nach der Therapie noch nachweisbar? Dies ist sehr genau durch molekulargenetische Untersuchungen erfassbar.
Sind neue Veränderungen hinzugekommen, die auf einen veränderten Verlauf hindeuten und eine andere bzw. intensivere Behandlung erforderlich machen? Dies ist vor allem durch eine Chromosomenanalyse erfassbar.
- **Frage nach einer Knochenmark-Beteiligung eines Lymphoms**

Immer noch werden neue genetische Veränderungen entdeckt, die für die Entstehung einer Leukämie oder eines Lymphoms verantwortlich sind. Dies und Kenntnisse darüber, wie durch diese „Fehler im Bauplan“ die Erkrankung ausgelöst wird, sind eine Voraussetzung dafür, dass gezielt Medikamente dafür entwickelt werden können. Ein Ziel für die Zukunft ist es, so umfassende Kenntnisse über genetische Veränderungen bei Leukämien und Lymphomen zu erhalten, dass jeder Patient auf die bei ihm vorliegenden spezifischen Veränderungen getestet und gezielt therapiert werden kann.