

**ÄRZTLICHE FACHINFORMATION**  
**NGS BEI HÄMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN**

## Hintergrundinformation

Der Nachweis von bestimmten genetischen Veränderungen ist ein diagnostisches Kriterium bei vielen hämato-onkologischen Krankheitsentitäten. Gemäß den revidierten WHO-Richtlinien werden neben den zytogenetischen Veränderungen zunehmend auch Sequenzveränderungen in bestimmten Genen zur Klassifizierung der Erkrankungen herangezogen (z.B. RUNX und NPM1 für Subtypen der AML). Darüber hinaus kann der Nachweis von zytogenetischen oder molekularen klonalen Veränderungen dabei helfen, hämato-onkologische von reaktiven Erkrankungen zu unterscheiden (z.B. bei V.a. MDS). Nachfolgende Tabelle listet klinisch relevante Zielgene, die laut WHO bzw. nach dem neuesten Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse diagnostisch, prognostisch oder therapeutisch relevant sind. Die klinisch indizierte und von uns angebotene gezielte Paneldiagnostik beschränkt sich bei vielen Genen (z.B. Proto-Onkogenen) auf spezifische Hotspot-Mutationen in bestimmten Exonen, während andere Gene vollständig sequenziert werden.

Gene	Zielregionen (Exon)	Analyse umfasst u.a. Hotspot-Mutationen	Funktion	myeloisch (m)/lymphatisch (l)	Kategorie
ASXL1	12	c.1934dupG	Chromatin-Remodeling	m	prognostisch <sup>1</sup>
BCOR	alle		Transkriptionsrepressor	m	prognostisch <sup>1</sup>
BRAF	15	V600	Signaltransduktion (RAS/MAPK)	l	diagnostisch <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
CALR	9	L367, K385	Multifunktionelles Protein u.a. Regulierung von Kalzium	m	diagnostisch <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
CBL	8, 9	R420, Y371	Ubiquitin-Protein-Ligase	m	diagnostisch <sup>1</sup> , prognostisch <sup>1</sup>
CEBPA	alle	R300	Transkriptionsfaktor	m	prognostisch <sup>1</sup> , WHO-Entität <sup>1</sup>
CSF3R	14-17	T618	Zytokin-Rezeptor	m	diagnostisch <sup>1</sup>
DNMT3A	alle	R882	DNA-Methyltransferase	m / l	prognostisch <sup>1,2</sup>
EZH2	alle	Y646	Histon-Methyltransferase	m	prognostisch <sup>1</sup>
FBXW7	9-11	R465, R505, R479	Ubiquitin-Protein-Ligase	l	häufig mutiert <sup>2</sup>
FLT3	14, 15, 20	D835, Exon 14 & 15	Rezeptor-Tyrosinkinase, Signaltransduktion	m	prognostisch <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
IDH1	4	R132	Isocitrat-Dehydrogenase, zytoplasmisch	m	häufig mutiert <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
IDH2	4	R140, R172	Isocitrat-Dehydrogenase, mitochondrial	m	häufig mutiert <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
JAK2	12, 14	V617	Tyrosin-Kinase, Signaltransduktion (JAK/STAT)	m	diagnostisch <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
KIT	2, 8-11, 13, 17	V559, L576, D816	Rezeptor-Tyrosinkinase, Signaltransduktion	m	diagnostisch <sup>1</sup> , prognostisch <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
KRAS	2, 3	G12, G13, Q61	GTPase, Signaltransduktion (RAS/MAPK)	m	diagnostisch <sup>1</sup>
MPL	10	W515, S505N	Thrombopoetin-Rezeptor, Signaltransduktion (JAK/STAT)	m	diagnostisch <sup>1</sup> , therapeutisch <sup>4</sup>
MYD88	3-5	L265	Adapterprotein Signaltransduktion	l	diagnostisch <sup>1</sup>
NOTCH1	26-28	L1574, L1585, L1593, L1600, L1678	Rezeptorprotein, Signaltransduktion	l	Häufig mutiert <sup>2</sup>

<b>NPM1</b>	1,2	WTCC WTCC, z.B. c.863_864insTCTG	Multi-funktionales Protein	...	prognostisch <sup>1</sup> , WHO-Entität <sup>1</sup>
<b>NRAS</b>	2,3	G12, G13, Q61	GTPase, Signaltransduktion	m / l	diagnostisch <sup>1</sup> , prognostisch <sup>1</sup>
<b>PHF6</b>	alle		Mögliche Rolle bei der Transkriptionsregulierung	l	häufig mutiert <sup>2</sup>
<b>PTPN11</b>	3,13	D61, A72, E76, G503	Reguliert Signaltransduktion (RAS/MAPK)	m	diagnostisch <sup>1</sup>
<b>RUNX1</b>	alle		Transkriptionsfaktor	m / l	prognostisch <sup>1,2</sup> , WHO-Entität <sup>1</sup>
<b>SETBP1</b>	4 (partiell)	D868- I871	Unklare Funktion	m	assoziiert mit aCML <sup>1</sup>
<b>SF3B1</b>	13-16	E622, R625, H662, K666, K700	Spleißosom	m / l	diagnostisch <sup>1</sup> , prognostisch <sup>1</sup>
<b>SRSF2</b>	1	P95	Spleißosom	m	prognostisch <sup>1</sup>
<b>TET2</b>	3-11		DNA-Demethylierung	m	häufig mutiert <sup>1</sup>
<b>TP53</b>	2-11	R273, R175, R248	Tumorsuppressorgen	m / l	prognostisch <sup>1</sup>
<b>U2AF1</b>	2,6	S34, Q157	Spleißosom	m	prognostisch <sup>1</sup>
<b>WT1</b>	7,9		Transkriptionsfaktor	m	häufig mutiert <sup>3</sup>
<b>ZRSR2</b>	alle		Spleißosom	m	häufig mutiert <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised fourth edition. Lyon, France: IARC; 2017

<sup>2</sup> Grossmann et al. Genes Chromosome & Cancer 2013, PMID: 23341344

<sup>3</sup> Ley et al. N. Engl. J. Med. 2013, PMID: 23634996

<sup>4</sup> Adaptierte Therapien vorhanden oder klinische Studien gemäß Yang and Press, The Hematologist, 2016

**Technische Daten/Methode:** Massiv-parallele Sequenzierung (TruSight Myeloid); kodierende und flankierende intronische Sequenzen werden mit i.d.R.  $\geq 300$ -facher Lesetiefe (Coverage) erfasst. Detektionsgrenze Varianten-Allelfrequenz (VAF): 5%.

## Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck

Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: humgendiag@i-med.ac.at; webseite: www.humgen.at

Direktor: Prof. DDr. med. Johannes Zschocke; Ansprechpartner: Dr. Emina Jukic, Maurus Locher MSc