MVZ Labor Ravensburg
Labor Dr. Gärtner

LABORINFORMATION
11. September 2025

Präzisionsonkologie/OnkoLab

Diagnostik für die personalisierte Medizin

Qualitativer Nachweis typischer und atypischer BCR::ABL1 Fusionstranskripte bei Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer chronischen myeloischen Leukämie (CML); Stufendiagnostik

HGNC-Nomenklatur: t(9;22)(q34;q11); BCR::ABL1 Fusionstranskripte p190 (e1a2, e1a3), p195 (e6a2, e6a3), p200 (e8a2, e8a3), p210 (e13a2, e13a3, e14a2, e14a3) und p230 (e19a2, e19a3)

Sehr geehrte Einsender,

die CML gehört zur Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien und ist in >90% der Fälle durch das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms charakterisiert, welches das Resultat einer reziproken Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 ist. An dieser Translokation t(9;22) sind die sog. Breakpoint Cluster Region (BCR) des Chromosoms 22 und das c-ABL-Onkogen (ABL1) des Chromosoms 9 beteiligt. Das Fusionsgen BCR::ABL1 wird in eine mRNA transkribiert, wobei bei der CML vor allem die zwei Fusionsvarianten b2a2 (37% der Fälle) und b3a2 (62% der Fälle) vorkommen. Diese mRNAs kodieren für das chimäre Protein p210, welches eine erhöhte Tyrosinkinase-Aktivität aufweist (1-2). Zwei weitere Transkripte, denen das c-ABL Exon 2 fehlt, sind bei weniger als 5% der Fälle beschrieben. Diese sog. e13a3 (b2a3) und e14a3 (b3a3) BCR::ABL1 Isoformen sind z.B. resistent gegen die Behandlung mit Asciminib, einem neuen Wirkstoff aus der Gruppe der Tyrosinkinasehemmer, der zur Subgruppe der BCR::ABL1-Inhibitoren bzw. der STAMP-Inhibitoren gehört (STAMP = Specifically Targeting the BCR::ABL1 Myristoyl Pocket) (3,4).
Neben dem p210 (Major) Transkript sind auch noch andere Fusionsgene bekannt, welche zur Transkription von mRNAs führen. Je nachdem, wo der Bruchpunkt im BCR-Gen ist, kann das Fusionsprotein unterschiedliche Größen (zwischen 185 und 230 kD) annehmen. Mögliche Produkte sind die Proteine p190 (minor) und p230 (μ), wobei die biologische Aktivität der codierten Kinase mit zunehmender Größe abnimmt. Ein Bruchpunkt in der minor breakpoint cluster region (m-BCR), entsprechend e1a2, ist wahrscheinlicher mit einer Philadelphia-positiven ALL und ein Bruchpunkt in der micro breakpoint cluster region (μ-BCR), entsprechend e19a2, mit einer neutrophilen Reifung und/oder auffälligen Thrombozytose assoziiert. Die entsprechenden Bruchpunkte liegen in den Exonen 1, 6, 8, 13 und 19 der BCR-Region am Chromosom 22 (4). Die atypischen Fusionstranskripte e1a3, e13a3, e14a3, e19a3, e6a2 und e8a2 sind sehr selten und betreffen nur etwa 1% aller Ph+ CML-Patienten (1-7).

Seit kurzem steht ein PCR-basierter CE-IVD Test zur Verfügung, der neben p210 auch die atypischen Fusionstranskripte, die für die chimären Proteine p190, p195, p200, und p230 kodieren, qualitativ nachweisen kann. Darüber hinaus kann dieser Test zwischen BCR::ABL1 Exon 2- und Exon 2+ Fusions-Transkripten (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3) unterschieden. Damit erlaubt der Test eine hochpräzise molekulare Zytogenetik und Transkripttyp-Bestimmung in einem Schritt und liefert darüber hinaus prognostisch signifikante Aussagen für Diagnose und Management der CML bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.
Der jeweils vorliegende BCR::ABL1 mRNA-Transkripttyp sollte immer vor der Behandlung bestimmt werden, um ein optimales „follow-up" unter Therapie zu ermöglichen (5-7).

Der neue BCR-ABL Dx ELITe MGB® Test ersetzt den bisherigen BCR::ABL1 (P190, P210) qual. Test.

Tabelle 1: Transkript-Varianten und „molecular response" unter Therapie, European LeukemiaNet (ELN) Empfehlungen (5)

Variante	Protein	klinische Bedeutung/Prognose
häufige Fusionstranskripte (95% Ph+ CML-Patienten), auch bei 40% Erwachsenen und 10% Kinder mit B-ALL		
b2a2 (e13a2)/ b3a2 (e14a2)	p210 (M-bcr)	häufigste Isoformen bei CML (37,9/62,1%); b2a2 prädominant bei Frauen, b3a2 prädominant bei Männern (5,7); geringere und langsamere zytogenetische und molekulare Response bei b2a2 im Vergleich zu b3a2 nach Imatinib (6)
b2a3, b3a3	p210 (M-bcr)	selten, Resistenz gegen die Behandlung mit Asciminib (3-4), aber gutes Ansprechen auf Imatinib und Dasatinib (4); höhere Wahrscheinlichkeit einer CCyR nach Imatinib als b3a2/b2a2 (5)
atypische Fusionstranskripte <1% aller Ph+ CML-Patienten (6)		
e1a2, e1a3	p190 (m-bcr)	bei 66% Ph+ ALL Patienten und 1-2% Ph+ CML Patienten, schlechte Prognose (5), e1a2 assoziiert mit reduzierter Wahrscheinlichkeit für Erreichen einer CCyR & MMR innerhalb 1 Jahres und EFS innerhalb von 2 Jahren (7)
e19a2, e19a3	p230 (μ-bcr)	selten, bei neutrophiler CML, einer milden myeloproliferativen Erkrankung, auch bei klassischer CML und AML; e19a2 assoziiert mit reduzierter Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer CCyR & MMR innerhalb eines Jahres und EFS innerhalb von 2 Jahren (7)
e6a2, e6a3	p195	sehr selten, e6a2 klinisch aggressiv und Imatinib-resistent (6)
e8a2, e8a3	p200	

<<weiter auf Rückseite>>

MVZ Labor Ravensburg SE & Co. eGbR
Elisabethenstr. 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-40
Fax: +49 751 502-45
einsenderbetreuung@labor-gaertner.de
www.labor-gaertner.de
LIMBACH GRUPPE

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung					
Probenmaterial	10 ml EDTA-Blut				
Probentransport	Standardtransport				
	EBM		**GOÄ**	**1,0-fach**	**1,15-fach**
BCR::ABL1 Fusionstranskripte	1x 19401 1x 19403 1x 19404 5x 19411	€ 620,93	1x 3920 2x 3922 14x 3924	€ 355,60	€ 408,94

Für weitere Informationen steht Ihnen unsere Abteilung Präzisionsonkologie/Onkolab (Tel.: 0751 502 805/-806) gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr MVZ Labor Ravensburg
Abteilung Präzisionsonkologie/Onkolab

Literatur
1. Gabert J, Beillard E, van der Velden VH et al. Standardization and quality control studies of ‚real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. Leukemia 2003; 17: 2318-2357.
2. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. International BCR-ABL Study Group. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. Leukemia. 2019; 33: 1173-1183.
3. Leske, I.B., Hantschel, O. The e13a3 (b2a3) and e14a3 (b3a3) BCR::ABL1 isoforms are resistant to asciminib. Leukemia 2024; 38: 2041–2045.
4. Leyte-Vidal A, DeFilippis R, Outhwaite IR, et al. Absence of ABL1 exon 2-encoded SH3 residues in BCR::ABL1 destabilizes the autoinhibited kinase conformation and confers resistance to asciminib. Leukemia. 2024; 38: 2046-2050.
5. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2023; 37:2 150-2167.
6. Molica M, Abruzzese E, Breccia M. Prognostic Significance of Transcript-Type BCR - ABL1 in Chronic Myeloid Leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020;12: e2020062.
7. Zenebe B, Nigussie H, Belay G, Seboka N. A review on characterization of BCR - ABL transcript variants for molecular monitoring of chronic myeloid leukemia phenotypes. Hematology. 2023; 28:2284038.