

treten, die Studien indirekt fördert, indem sie sie zum Beispiel mit Material oder Geräten unterstützt.

Das wird nicht nur in der Hämatologie zunehmend wichtiger, so Haferlach, wo der Vormarsch der individualisierten Therapie auf der Basis von verbesserter Diagnostik ungebrochen ist.

Diagnostische Methoden bestimmen die Zukunft

Die Zukunft der diagnostischen Methodik wird durch Geräte bestimmt werden, die

das „Next Generation Sequencing“ beherrschen. Damit lassen sich mit bisher nicht gekannter Schnelligkeit und Effizienz molekulargenetische Biomarker, minimale Resterkrankung (MRD) usw. bestimmen und letztlich das gesamte Genom sequenzieren, um anhand dieser Daten die Patienten für individuelle Therapieoptionen zu stratifizieren.

Gerade für Entitäten, die bisher nicht besonders gut charakterisiert waren wie die CLL oder MDS gibt es mittlerweile zahlreiche neue genetische und molekular-

lare Marker. So wurde beim ELN-Symposium gezeigt, dass bei der MDS-Diagnostik die Zytogenetik von größerer Bedeutung ist denn je und die nächste Revision des International Prognostic Scoring System (IPSS) bestimmen wird, das in Kürze publiziert werden soll. *Josef Gulden*

Bericht vom 9th Annual Symposium of the European LeukemiaNet, 31. Januar / 1. Februar 2012 in Mannheim

Next Generation Sequencing

Die Zukunft der Diagnostik in der Hämatologie

Die Hämatologie ist von einer immer stärkeren Individualisierung der Therapie gekennzeichnet. Gab es früher vier Typen von Leukämie, so zerfallen diese heute in Dutzende und aber Dutzende von Subtypen, die unterschiedliche Prognosen haben und teilweise auch unterschiedlich therapiert werden. Ihre Differenzierung erfolgt immer mehr mit molekulargenetischen Methoden, deren Entwicklung in den letzten Jahren geradezu revolutioniert wurde.

Technische Grundlage dafür ist die Verwendung der neuesten Plattform, nämlich des „Next Generation Sequencing“ (NGS), mit dem sich einzelne Gene, Gen-Panels und in näherer Zukunft sogar das gesamte Genom eines Patienten („whole genome sequencing“ oder „whole exom sequencing“) mit einer Schnelligkeit sequenzieren lassen, an die vor wenigen Jahren noch nicht zu denken war, so Prof. Torsten Haferlach, München.

Sensitivität gleicht einer PCR

Gleichzeitig erfolgt die Analyse in einer viel größeren Tiefe als bisher: Bei der klassischen Sequenzierung nach Sanger müssen mindestens 20 % der Zellen eine Mutation tragen, um sie detektieren zu können, NGS reduziert das auf 0,1 % – damit wird eine Sensitivität erreicht, wie man sie von der klassischen Polymerasekettenreaktion (PCR) kennt. Damit eignet sich die Technik auch z.B. zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung beispielsweise bei der CML oder der CLL; allerdings kann man bei NGS pro Ansatz sehr

viel mehr Proben verarbeiten als auf herkömmlichen Plattformen.

Sämtliche Mutationen werden abgelesen

Um die damit erzeugten Datenmengen sinnvoll auswerten und in klinisch brauchbare Befunde zu übersetzen, so Haferlach, ist derzeit noch ein großer Aufwand an Bioinformatik erforderlich; dieser dürfte jedoch in absehbarer Zeit in den Geräten integriert sein. Der wesentliche Unterschied zu den bisherigen molekulargenetischen Methoden ist, dass man nicht mehr spezifische Proben einsetzen muss, die genau auf die gesuchte Mutation zugeschnitten sind, sondern dass einfach das gesamte Gen (oder künftig sogar das gesamte Genom) sequenziert wird und ein Computerprogramm daraus sämtliche vorliegenden Mutationen abliest.

Internationale Forschung bringt Technologie voran

Die Zuverlässigkeit und Robustheit dieser Technologie, so Dr. Alexander Kohlmann, München, wurde in der IRON-Studie



© Spectral-Design / fotolia.com

Wesentlicher Unterschied der NGS zu bisherigen molekulargenetischen Methoden: das gesamte Gen, künftig sogar das gesamte Genom, wird sequenziert und ein Computerprogramm liest daraus sämtliche vorliegenden Mutationen ab.

(Interlaboratory ROBustness of Next generation sequencing) anhand dreier bei Leukämien häufig betroffener Gene (TET2, CBL, KRAS) von einem internationalen Konsortium in zehn Labors in Europa und Brasilien nachgewiesen [Kohlmann A et al., Leukemia 2011; 25: 1840–8]. In der IRON-II-Studie, die vor Kurzem begonnen hat, wird der Ansatz auf alle Arten von Leukämien, MDS und myeloproliferative Erkrankungen und weitere Gen-Panels ausgeweitet; daran werden etwa 25 Labors in 14 Ländern beteiligt sein. *Josef Gulden*

Bericht vom 9th Annual Symposium of the European LeukemiaNet, 31. Januar / 1. Februar 2012 in Mannheim