

2 Fragestellung der Arbeit

Die Translokation t(12;21) ist eine der häufigsten genetischen Veränderungen bei ALL-Ersterkrankungen und -Rezidiven im Kindesalter. Trotz einer scheinbar guten Prognose handelt es sich um eine heterogene Patientengruppe mit ungleichen Rezidivraten. Verschiedene Bruchpunkte im *AML1*-Gen sowie alternatives Spleißen führen zur Entstehung von unterschiedlichen *TEL-AML1*-Fusionstranskripten. Screening-PCR-Untersuchungen sind meist so angelegt, dass die zwei am häufigsten beschriebenen Varianten nachgewiesen werden. Insgesamt wird jedoch nur ein bestimmter Bereich der *TEL-AML1*-mRNA amplifiziert, so dass möglicherweise existierende Spleißvarianten, denen genau dieser Teil fehlt, nicht erfaßt werden würden. Die genaue Funktion der verschiedenen Varianten des *TEL-AML1*-Fusionsproteins in den leukämischen Zellen sowie deren möglicher Einfluß auf die unterschiedlichen Krankheitsverläufe sind noch unbekannt. Dennoch kann *TEL-AML1* bereits als leukämiespezifischer Marker für molekulargenetische Untersuchungen genutzt werden. Diese gewähren oft einen klinisch relevanten Einblick in den Verlauf der ALL und helfen bei der Klassifikation und Therapiestratifizierung.

Hieraus ergeben sich folgende Ziele und Fragestellungen für die vorliegende Arbeit:

1. Lassen sich neben den bereits in der Literatur beschriebenen weitere *TEL-AML1*-Spleißvarianten nachweisen?
2. Wenn ja, wie ist deren Expression in den leukämischen Zellen von ALL-Ersterkrankungen und –Rezidiven?
3. Lassen sich die relevanten Spleißvarianten des *TEL-AML1*-Fusionstranskripts zuverlässig und reproduzierbar nachweisen?
4. Läßt sich anhand der *TEL-AML1*-Fusionstranskripte die Leukämiezellzahl quantifizieren und kann *TEL-AML1* als leukämiespezifischer Marker für MRD-Untersuchungen bei ALL-Rezidiven genutzt werden?
5. Kann durch den entsprechend geführten Nachweis residueller leukämischer Restzellen die Dynamik des Ansprechens auf die Therapie von Patienten mit *TEL-AML1* positiven ALL-Rezidiven beurteilt werden und stellt dies einen unabhängigen Prognosefaktor für diese Patienten dar?