

6 Zusammenfassung

Die Translokation t(12;21) zählt zu den häufigsten genetischen Veränderung bei der ALL im Kindesalter. Inwieweit das TEL-AML1-Fusionsprotein den Krankheitsverlauf beeinflusst, ist noch ungeklärt. Hinsichtlich ihrer Prognose bilden Patienten mit *TEL-AML1* positiver ALL eine heterogene Patientengruppe. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob neben den bislang beschriebenen weitere *TEL-AML1*-Spleißvarianten nachweisbar sind und wie gegebenenfalls deren Expression ist. Außerdem sollte analysiert werden, ob mit *TEL-AML1* als leukämiespezifischem Marker MRD quantifiziert werden kann und ob dies eventuell einen unabhängigen Prognosefaktor bei Patienten mit *TEL-AML1* positivem ALL-Rezidiv darstellt.

1. Es ist gelungen, eine weitere, noch nicht in der Literatur beschriebene Spleißvariante nachzuweisen. Bei dieser ist das *TEL* Exon 2 mit dem *AML1* Exon 5 fusioniert. Der neuen Spleißvariante fehlen somit die Exons 3 - 5 von *TEL* sowie die Exons 2 - 4 von *AML1*, dies entspricht 432 Aminosäuren im *TEL-AML1*-Fusionsprotein. Von den bislang für das *TEL-AML1*-Fusionsprotein beschriebenen funktionellen Domänen enthält die neue Spleißvariante nur eine, nämlich die von den Exons 7b und 8 von *AML1* kodierte Transaktivierungsdomäne. Insgesamt konnte die *T2-A5*-Variante bei 22 von 25 Patienten (88%) nachgewiesen werden.
2. Die neue Spleißvariante *T2-A5* tritt nur zusammen mit den beiden bekannten Varianten *T5-A2* und *T5-A3* auf und wird immer wesentlich schwächer als diese exprimiert.
3. Die in der Routinediagnostik verwendeten Primer liegen im *TEL* Exon 5 und im *AML1* Exon 3 und erfassen somit die beiden Hauptvarianten *T5-A2* und *T5-A3*. Da die neue Spleißvariante nur gemeinsam mit den beiden bekannten Varianten vorkommt und auch wegen ihrer schwachen Expression erschien es nicht sinnvoll, die obengenannte Primerkombination zu ändern. In seltenen Fällen liegt der Bruchpunkt im *TEL*-Gen in dessen Intron 4, so dass das *TEL* Exon 5 im Fusionstranskript nicht enthalten ist und die Routine-PCR falsch negativ ausfällt. In der vorliegenden Arbeit war dies bei einem Patienten der Fall und in der Literatur ist auch nur ein weiterer solcher Fall beschrieben. Als zuverlässige zweite Screening-Methode eignet sich die

Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH). Sollte sich hier ein positives Signal zeigen, so kann die in dieser Arbeit etablierte *long-distance* PCR zur Klärung beitragen.

4. *TEL-AML1* kann in einer *real-time* PCR quantifiziert und so als Marker für MRD-Untersuchungen genutzt werden. Am Besten werden hierfür Primer verwendet, mit denen die beiden häufigsten Transkripte, *T5-A2* und *T5-A3*, nachgewiesen werden können.

5. Die Dynamik der Leukämiezellzahlverminderung wurde bei 31 Patienten mit einem *TEL-AML1* positiven ALL-Rezidiv durch MRD-Monitoring bestimmt. Patienten mit MRD-Werten $< 10^{-3}$ (MRD negativ) vor dem dritten Block der Rezidivtherapie hatten eine deutlich bessere Prognose als Patienten, deren MRD-Wert zu diesem Zeitpunkt $>10^{-3}$ (MRD positiv) war. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens über fünf Jahre unterschied sich signifikant für MRD-negative und MRD-positive Patienten (75% vs. 0%, $p=0,034$). Der Vergleich klinischer Parameter beider Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Dynamik des Therapieansprechens erwies sich somit als unabhängiger Prognosefaktor bei Patienten mit *TEL-AML1* positivem ALL-Rezidiv.