



## ZAP-70

### Ein Prognosemarker für die B-CLL bereits im frühen Stadium

Seit mehreren Jahren führen wir für onkologische Schwerpunktpraxen die durchflusszytometrische Diagnostik und Typisierung von B-Non-Hodgkin-Lymphomen im peripheren Blut durch (s. LaborInfo 59/2003). In Ergänzung hierzu bieten wir nun auch die Untersuchung von ZAP-70 in B-Lymphozyten an.

Die Tyrosinkinase ZAP-70 (zeta-associated protein 70 kDa) ist ein Protein, das normalerweise in T- und NK-Zellen vorkommt.

Die sehr häufige chronische B-lymphatische Leukämie (B-CLL) zeigt 2 Verlaufsformen mit deutlich unterschiedlicher Prognose:

Eine Variante mit einer somatischen Mutation im variablen Bereich des Immunglobulin-Schwerketten-Gens ( $V_H$ -mutiert) und prognostisch günstigerem Verlauf und eine zweite Variante mit schlechterer Prognose ohne diese Mutation ( $V_H$ -unmutiert).

Die Häufigkeit der letztgenannten Form ohne Mutation des Schwerketten-Gens divergiert je nach Literaturangabe, dürfte jedoch bei etwas über 50% liegen (Lit. 2, 3).

**Bei dieser zweiten unreiferen Form mit deutlich ungünstigerem Krankheitsverlauf und früher Indikation zur Therapie zeigen die CLL-Zellen in den meisten Fällen eine intrazytoplasmatische Expression von ZAP-70 von über 20%! Mit der Bestimmung von ZAP-70 steht somit ein guter prognostischer Marker einer B-CLL zur Verfügung.**

Verschiedene Studien zeigen ein deutlich kürzeres therapiefreies Intervall bei erhöhtem ZAP-70-Nachweis:

So fanden Rassenti et al (2) bei CLL-Patienten mit dem Status ZAP-70 positiv/ $V_H$ -unmutiert im Mittel eine Latenzzeit von nur 2,8 Jahren zwischen Diagnose und Therapiebedürftigkeit, bei Patienten mit dem Status ZAP-70 negativ/ $V_H$ -mutiert dagegen eine Latenzzeit von 11 Jahren.

#### Methode und Präanalytik:

Unter Verwendung eines Pan-B-Zellmarkers (CD19) und eines ZAP-70-Antikörpers wird im frischen EDTA-Blut mittels Durchflusszytometrie die intrazytoplasmatische ZAP-70-Expression der B-Lymphozyten ermittelt. Aufgrund der Instabilität von ZAP-70 muss die Messung innerhalb von 24 Stunden nach Blutentnahme erfolgen. Bei Einsendung der taggleich gewonnenen Probe bis ca. 14 Uhr von montags bis donnerstags kann die Bestimmung von ZAP-70 bereits im Rahmen der primären Immunphänotypisierung erfolgen. Natürlich ist auch eine isolierte ZAP-70-Untersuchung bei bereits bekannter B-CLL möglich.

#### Literatur:

1. Gibbs G. et al: Comparison of Flow cytometric methods for the measurement of ZAP-70 expression in a routine diagnostic laboratory. Clin. Lab. Haem. 2005, 27, 258-266
2. Rassenti LZ et al: ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukaemia. N Engl J Med. 2004 August 26; 351 (9): 893-901
3. Crespo M et al: ZAP-Expression as a Surrogate for Immunglobulin-Variable-Region Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2003 May 1; 348 (18): 1764-75

Prof. Dr. med. Lothar Röcker  
Dr. med. Imme Maute  
Dr. med. Hans-Ulrich Altenkirch  
Ärzte für Laboratoriumsmedizin  
Dr. med. Maryam Chahin  
Ärztin für Laboratoriumsmedizin,  
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie  
Dagmar Emrich  
Ärztin für Mikrobiologie und  
Infektionsepidemiologie

#### und Kollegen

Mecklenburgische Straße 28  
14197 Berlin

Telefon 030.820 93-0  
Fax 030.820 93-301  
webmaster@labor28.de  
www.labor28.de



Eine deutliche ZAP-70-Expression in den B-Lymphozyten spricht bei B-CLL für eine ungünstige Prognose.

Die Übereinstimmung zwischen dem Mutationsstatus des variablen Bereichs des Immunglobulin-Schwerketten-Gens und der Expression von ZAP-70 beträgt mit dem von uns angewendeten Testverfahren (Caltag in Kombination mit Fix und Perm) 91% (1).

Die Untersuchung erfolgt aus EDTA-Blut (2 kleine oder 1 große Monovette) innerhalb von 24 h nach der Blutentnahme.