

Stefan Fröhling
Dr. med.

Molekularzytogenetische Analyse von Deletionen und Translokationen der chromosomalen Bande 7q22 bei myeloischen Leukämien

Geboren am 23.06.1969 in Krefeld
Reifeprüfung am 16.06.1988 in Schwalmstadt
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1997
Physikum am 23.09.1992 an der Universität Marburg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in New York, Bern und Heidelberg
Staatsexamen am 11.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H. Döhner

Der Verlust von Chromosom 7 (-7) und die Deletion seines langen Arms (7q-) zählen zu den häufigsten Aberrationen bei myeloischen Leukämien und sind sowohl mit konstitutionellen Erkrankungen der Myelopoese als auch mit de novo oder sekundär entstandenen Leukämien assoziiert.

Zur Bestimmung der Lokalisation von pathogenetisch relevanten Genen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit Deletionen und Translokationen der chromosomalen Bande 7q22 bei insgesamt 48 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS), akuter myeloischer Leukämie (AML) und chronisch myeloischer Leukämie (CML) mit Hilfe der Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) unter Verwendung von 23 YAC (yeast artificial chromosome)- und 3 Cosmid-Klonen auf molekularer Ebene charakterisiert. Die Ziele hierbei waren die Beschreibung eines gemeinsam deletierten genomischen Segments, die Identifikation von Bruchpunkten chromosomaler Translokationen sowie der Nachweis submikroskopischer chromosomaler Verluste.

In der Gruppe der Patienten mit CML konnte ein 2-3 Megabasen (Mb) großes gemeinsam deletiertes Segment in der Bande 7q22 identifiziert werden, das die Gene PLANH1 und CUTL1 enthält. Die Analyse von Patienten mit CML und zytogenetisch unauffälligem Chromosom 7 ergab keinen Hinweis auf submikroskopische Deletionen der Bande 7q22. In der Gruppe der Patienten mit MDS bzw. AML konnte ein weiter distal gelegenes kritisches Segment ermittelt werden, das die Banden 7q22-q32.1 umfaßt. Der Bruchpunkt einer reziproken Translokation bei einem Patienten mit MDS konnte einer 400 kb großen Region in 7q22 zugeordnet werden. Diese ist innerhalb des durch die MDS- und AML-Fälle definierten kritischen Segments gelegen. Obwohl Translokationen in der Mehrzahl der Fälle zur Aktivierung von Proto-Onkogenen oder zur Entstehung von Genfusionen führen, konnte für einige dieser Rearrangements gezeigt werden, daß sie mit submikroskopischen Deletionen einhergehen, die vermutlich zum Funktionsverlust eines Tumor-Suppressorgens führen.

Die Ergebnisse der bislang durchgeführten Kartierungsstudien lassen auf die Existenz mehrerer an der Pathogenese myeloischer Leukämien beteiligter Gene innerhalb der Banden 7q21 und 7q22 schließen. Die Resultate der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, daß eines dieser Gene im distalen Abschnitt von 7q22 gelegen ist. Wenngleich die bislang beschriebenen gemeinsam deletierten Regionen noch relativ groß sind, stellt die Identifikation von Translokationbruchpunkten einen wichtigen Ansatz zur Klonierung von Kandidatengenen dar.