

Jens Cornelius Wilhelm
Dr. med.

Molekularzytogenetische Charakterisierung von Aberrationen der Chromosomenbanden 13q14 und 13q12 bei der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell Typ

Geboren am 03.04.1971 in Stuttgart
Reifeprüfung am 03.06.1991 in Bingen am Rhein
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 1999/2000
Physikum am 30.03.1995 am der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Basel, Paris und Heidelberg
Staatsexamen am 11.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med Hartmut Döhner

Bei der B-CLL werden mittels konventioneller Chromosomen-Bänderungsanalysen in 40 – 50% der Fälle klonale chromosomale Aberrationen festgestellt, am häufigsten die Trisomie des Chromosoms 12 und strukturelle Aberrationen des langen Arms der Chromosome 13 und 14. Mittels weiterentwickelter molekularzytogenetischer Techniken wie der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH), die genomische Veränderungen auch in Interphase-Zellkernen aufdeckt, werden Deletionen der Chromosomenbande 13q14 als häufigste chromosomale Aberration gefunden. Einige Studien haben bereits die Lokalisation eines für die B-CLL pathogenetisch bedeutsamen Tumorsuppressorgens im Bereich dieser Deletionen zwischen den Markern RB1 und D13S25 genauer charakterisiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels FISH die Bande 13q14 bei 122 B-CLL-Tumoren mit einem hochauflösenden DNA-Sonden-Contig nach chromosomalen Aberrationen untersucht. Dabei wiesen 41 Tumoren Deletionen in diesem Bereich auf, bei 39 dieser 41 Fälle (95.1%) wurde ein einheitlich deletiertes, 400 Kilobasen großes Segment gefunden. Es beginnt 100 Kilobasen zentromerisch von D13S272, reicht bis zu einem 250 Kilobasen zentromerisch von D13S25 gelegenen Abschnitt und beinhaltet die genetischen Marker D13S272, AFM206XF12 und AFMA301WB5. Durch Analyse der Deletionsmuster wurden zwei kritische Loci identifiziert, ein 120 Kilobasen großes Segment im Bereich des Markers D13S272 und ein 80 Kilobasen großes Segment in einem 250 Kilobasen zentromerisch von D13S25 gelegenen, den Marker AFMA301WB5 einschließenden Abschnitt. Diese Ergebnisse lassen sich mit denen anderer Untersuchungen vereinbaren.

In einer neueren Studie wurden von der Region 13q14 unabhängige chromosomale Aberrationen in der Bande 13q12 charakterisiert. Dies führte zur Vermutung, dass das in dieser Bande befindliche Tumorsuppressorgen BRCA2 eine pathogenetische Rolle bei der B-CLL spielt. In der vorliegenden Arbeit wurden mittels FISH 102 B-CLL-Tumoren mit einem DNA-Sonden-Set untersucht, das eine 600 Kilobasen große, das BRCA2-Gen enthaltende Region detektiert. Dabei wurden nur in 2 Fällen (1.9%) Deletionen von BRCA2 nachgewiesen, wobei einer dieser Tumoren auch in der Bande 13q14 deletiert war.

Es ist festzuhalten, dass ein B-CLL-assoziiertes Tumorsuppressorlocus in der Chromosomenbande 13q14 durch Charakterisierung zweier kritischer Segmente weiter eingegrenzt wurde. Aberrationen im Bereich von 13q12, die auf eine Rolle des BRCA2-Gens bei der B-CLL hinweisen könnten, fanden sich bei den untersuchten Tumoren nicht.

Die Identifikation des gesuchten Tumorsuppressorgens in der Region 13q14 und die prognostische Bedeutung der Deletion dieses Gens müssen weitere Studien erbringen.