

Dirk Winkler

Dr. med.

Charakterisierung von Deletionen des langen Armes von Chromosom 11 beim Mantelzellymphom mit Hilfe der Fluoreszenz in-situ Hybridisierung

Geboren am 03.05.1974 in Spaichingen

Reifeprüfung am 13.05.1993 in Trossingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2001

Physikum am 19.03.1997

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 29.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. H. Döhner

Strukturelle Veränderungen des langen Armes von Chromosom 11 (11q) stellen rekurrente Aberrationen bei lymphoproliferativen Erkrankungen dar. Erst kürzlich wurde gezeigt, daß Deletionen am langen Arm von Chromosom 11 (11q) bei Mantelzellymphomen als rekurrente Aberration auftreten. Weder die minimal deletierte Region, noch ein Tumorsuppressoren-Kandidat ist bisher jedoch identifiziert worden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenz von 11q-Deletionen bei 81 MCL mittels Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung (FISH) unter Verwendung genomischer DNA-Sonden zu ermitteln. Diese Methode erlaubt im Gegensatz zur klassischen Bänderungsanalyse den Nachweis chromosomaler Veränderungen nicht nur in Metaphasezellen, sondern auch in Interphasekernen. Darüberhinaus sollte mit Hilfe der FISH die kleinste gemeinsame, sogenannte kritische Region (Konsensusregion) von 11q-Deletionen eingegrenzt werden.

In 37 von 81 Fällen (46%) wurde eine Deletion am Chromosom 11 gefunden. Die Ausdehnung der Deletionen wurde mit Hilfe eines Sets von 17 einander benachbarter Sonden von künstlichen Hefechromosomen (*yeast artificial chromosomes* = YACs) bestimmt, die die Banden 11q14 bis 11q24 überspannen. Das minimal deletierte Segment schloß in allen analysierten Fällen den YAC 801e11 ein, der das ATM-Gen enthält. Um die minimale Deletionsregion weiter einzuengen, wurden P1-derived artificial chromosomes (PACs) isoliert und bei Fällen als Sonde benutzt, bei denen mittels YACs keine Aberrationen nachweisbar waren. Dies ermöglichte die Identifizierung einer weiteren *ATM*-Deletion. Der Vergleich aller analysierten 11q-Deletionen begrenzte die kleinste gemeinsame Deletion auf das ATM-Gen.

Die Identifizierung eines minimal-deletierten Segments, das spezifisch das ATM-Gen betrifft, weist auf eine pathogenetische Rolle von *ATM* als Tumorsuppressorgen beim MCL hin. Möglicherweise ist die Rolle des ATM-Proteins in der Kontrolle der genomischen Integrität von Bedeutung. Ein Fehlen könnte für das Rearrangement des IgH-Locus mit dem Protoonkogen *CCND1* beim MCL während der V(D)J-Rekombination mit verantwortlich sein.