

Wolf-Peter Liebisch  
Dr. med.

## **CHARAKTERISIERUNG VON DELETIONEN DES LANGEN ARMS VON CHROMOSOM 11 BEI DER CHRONISCH LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE VOM B-ZELL-TYP MIT HILFE DER FLUORESZENZ IN-SITU HYBRIDISIERUNG**

Geboren am 07.03.1970 in Bühl

Reifeprüfung am 26.04.1989 in Sasbach

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1997/98

Physikum am 30.03.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Bern (CH)

Staatsexamen am 20.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H. Döhner

Strukturelle Veränderungen des langen Arms von Chromosom 11 (11q) stellen rekurrente Aberrationen bei lymphoproliferativen Erkrankungen dar. In Bänderungsanalysen der achtziger und frühen neunziger Jahre waren 11q-Aberrationen bei der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) überwiegend in Form der Translokation t(11;14)(q13;q32), nur vereinzelt hingegen als Deletionen des langen Arms von Chromosom 11 aufgefallen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Inzidenz von Deletionen des langen Arms von Chromosom 11 bei einer großen Anzahl von Patienten mit B-CLL mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) unter Verwendung genomischer DNA-Sonden zu ermitteln. Die Methode der FISH erlaubt im Gegensatz zur klassischen Bänderungsanalyse den Nachweis chromosomaler Veränderungen nicht nur in Metaphasezellen, sondern auch in Interphasekernen. Darüber hinaus sollte mittels FISH unter Einsatz eines 17 *Yeast Artificial Chromosome* (YAC)-Klone umfassenden Probensets die gemeinsam deletierte, sogenannte kritische Region (Konsensusregion) von 11q-Deletionen charakterisiert werden.

209 B-CLL-Tumore wurden mit einem YAC-Klon aus der chromosomalen Region 11q22.3-11q23.1 auf Deletionen von Chromosom 11q untersucht. Bei allen Tumoren mit nachgewiesener 11q-Deletion erfolgte eine Kartierung der Deletionen mit einem Set überlappender YAC-Klone (YAC-Contig) aus den Banden 11q21-11q23.

Bei 41 von 209 Fällen (19.6%) mit B-CLL konnte eine 11q-Deletion nachgewiesen werden. Damit stellten diese Deletionen nach Deletionen der Bande 13q14 im untersuchten Patientenkollektiv die zweithäufigste chromosomale Aberration dar. Es gelang die Charakterisierung einer gemeinsam deletierten, ca. 2-3 Mb großen Region in den Banden 11q22.3-11q23.1. Diese kritische Region enthält sechs bekannte Gene. Darüber hinaus konnten die Bruchpunkte von chromosomalen Translokationen bei zwei Fällen mit B-CLL in die kritische Region kartiert werden.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen kann geschlossen werden, daß

1. Deletionen des langen Arms von Chromosom 11 bei der B-CLL weitaus häufiger sind, als bislang aufgrund von Chromosomen-Bänderungsanalysen vermutet werden konnte
2. die Charakterisierung eines gemeinsam deletierten, ca. 2-3 Mb großen chromosomalen Segmentes in den Banden 11q22.3-11q23.1 auf ein in dieser Region lokalisiertes Tumorsuppressorgen hinweist, welches in der Pathogenese der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ eine entscheidende Rolle spielen könnte.