

Karolin Trautmann

Dr. med.

## **Identifizierung chromosomaler Veränderungen bei Hypophysentumoren mit Hilfe der Vergleichenden Genomischen Hybridisierung**

Geboren am 26.09.1974

Reifeprüfung am 08.06.1994 in Mainz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2001

Physikum am 09.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Houston, USA und Heidelberg

Staatsexamen am 15.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Humangenetik

Doktorvater: Prof. Dr. med. C.R. Bartram

Hypophysenadenome sind in der Regel gutartig wachsende Tumoren, die von den Zellen der Adenohypophyse abstammen. Man unterscheidet endokrinologisch aktive Hypophysenadenome, die ein oder mehrere Hormone sezernieren können, von der Gruppe der endokrinologisch inaktiven Tumoren. Insgesamt machen Hypophysentumoren circa 10 % aller klinisch diagnostizierten intrakraniellen Neoplasien aus und können auch als Teilkomponente der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) auftreten. Noch existieren keine Marker für das biologische Verhalten dieser Tumoren, welches weitgehend unabhängig von den derzeit etablierten Klassifikationskriterien ist.

Insbesondere der Nachweis der monoklonalen Abstammung spricht für die grundlegende Bedeutung genetischer Ursachen bei ihrer Entwicklung. Allerdings sind die molekularen Mechanismen, die der hypophysären Tumorgenese zugrunde liegen, noch weitgehend ungeklärt. Vor allem zytogenetische Studien sind rar, da es schwierig ist, aus solidem Tumormaterial geeignete Metaphasepräparate für die Karyotypisierung herzustellen. Dieses Problem kann mittels der in der vorliegenden Studie angewandten Technik der „Comparativen Genomischen Hybridisierung“ (CGH) umgangen werden. Indem man zur

CGH-Analyse die genomische DNA direkt verwendet, vermeidet man in der karyotypischen Interpretation zudem Fehler, die durch das selektive Wachstum bestimmter Klone während der Zellkultur bedingt sind.

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, daß sich die CGH-Analyse als Screeningmethode zur Identifizierung chromosomaler Imbalancen in Hypophysentumoren sehr gut eignet, insbesondere im Vergleich mit der konventionellen Zytogenetik. Bei 34 der insgesamt 75 untersuchten Tumoren wurden chromosomale Imbalancen identifiziert (45,3 %). Dieses Ergebnis zeigt, wie wichtig genetische Veränderungen für die Entwicklung von Hypophysentumoren sind. Am häufigsten traten Gewinne ganzer Chromosomen auf. Bevorzugt fanden sich Gewinne der Chromosomen X, 19, 12, 7 und 9 sowie Verluste der Chromosomen 11, 13 und 10. Möglicherweise befinden sich in diesen numerisch veränderten chromosomalen Regionen Onkogene bzw. Tumorsuppressorgene, die bei der hypophysären Tumorgenese eine Rolle spielen. Um diese Tumorgene zu identifizieren, werden nun sensitivere molekulargenetische Methoden angewandt.

Bezüglich der Lokalisation der ermittelten chromosomalen Aberrationen fanden sich Übereinstimmungen mit bereits veröffentlichten Daten. Unsere Ergebnisse sind also ein Hinweis darauf, daß Hypophysentumoren bestimmte Muster von chromosomalen Gewinnen und Verlusten zeigen. Indessen kann die Frage, ob es sich dabei um primäre oder um sekundäre Aberrationen handelt, noch nicht eindeutig geklärt werden.

Die vorliegende Studie umfaßt sechs verschiedene klinische Subtypen von Hypophysentumoren (ACTH, GH, GH/PRL, PRL, TSH, NFP). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich des Auftretens bzw. der Anzahl chromosomaler Aberrationen konnten nicht nachgewiesen werden. Dieser Befund steht im Widerspruch zu einigen bereits veröffentlichten Daten, wobei sich die in der Literatur bisher errechneten Signifikanzen auf viel kleinere Stichproben beziehen.

Aus den bisher ermittelten genetischen Veränderungen lassen sich keine prognostischen Aussagen hinsichtlich der Größe und der Invasivität der untersuchten Tumoren ableiten. Dieser klinisch wichtige Aspekt sollte künftig in einer prospektiven Studie unter Einschluß einer größeren Zahl von Patienten abgeklärt werden.