

Sabine Pohl
Dr. med.

Trisomie 12 bei chronischen lymphatischen Leukämien der B-Zell Reihe - eine zytogenetische Analyse mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Geboren am 29.04.1966 in Frankfurt am Main
Reifeprüfung am 10.06.1985 in Bad Homburg v.d.H.
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987 bis WS 1994
Physikum am 01.09.1989 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in NewYork, USA; Zofingen, Schweiz; Heidelberg
Staatsexamen am 21.11.1994 an der Universität Heidelberg

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

In Europa und den USA ist die chronische lymphatische Leukämie der B-Zell Reihe die häufigste Leukämie bei Personen über 50 Jahren. Trisomie 12 stellt die häufigste numerische chromosomale Aberration bei Patienten mit B-CLL dar. Die klassische zytogenetische Analyse mit Hilfe der Bänderungsanalysen ist bei diesen Erkrankungen bedingt durch die sehr geringe in vitro Proliferationsrate der leukämischen Zellen schwierig. Mit Entwicklung der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (ISH) eröffnete sich ein neuer Weg der zytogenetischen Analyse: die Methode erlaubt die Darstellung chromosomaler Veränderungen nicht nur in Metaphase-, sondern auch Interphasezellen (sog. "Interphasezytogenetik"). In dieser Arbeit wurden mononukleäre Zellen von 6 Kontrollpersonen und 58 Patienten mit chronischen B-Zell Leukämien [B-CLL=54; B-Prolymphozytenleukämie (B-PLL)=4] mit Hilfe der Fluoreszenz ISH auf die Inzidenz der Trisomie 12 untersucht. Bei allen Probanden und Patienten wurde eine Zweifarbenhybridisierung mit zwei Chromosom 12 spezifischen DNA-Sonden (D12Z3, pBS-12) durchgeführt. Ein Teil der Patientenpräparate wurde zum Nachweis von strukturellen und numerischen Veränderungen von Chromosom 12 zusätzlich mit einer das gesamte Chromosom 12 darstellenden (WCP DNA probe 12) DNA-Bibliothek hybridisiert. Der Schwellenwert für die Diagnose der Trisomie 12 wurde mit Hilfe der Kontrollpräparate definiert und lag bei 1,4% (Mittelwert von Interphasezellen mit drei Hybridisierungssignalen plus dreifache Standardabweichung). Durch Fluoreszenz ISH wurde bei 13,8% (8/58) der Patienten [B-CLL 6/54 (11,1%); B-PLL 2/4 (50%)] eine Trisomie 12 diagnostiziert. Der Anteil der Kerne mit drei Signalen lag zwischen 4,5% und 77%. Diese Ergebnisse stimmen mit mehreren in letzter Zeit publizierten ISH Studien überein. Bei vier Patienten gelang der Nachweis von Trisomie 12 nur durch die Fluoreszenz ISH und konnte mit Hilfe der G-Bänderungsanalyse nicht erbracht werden. Mit der WCP DNA probe 12 konnte eine unbalancierte Translokation von Chromosom 12 bei einem Patienten in einigen Metaphasen identifiziert werden. Exemplarisch wurden Blutaussstrichpräparate von zwei Patienten mit Trisomie 12 hybridisiert: die Prozentsätze von Kernen mit drei Hybridisierungssignalen korrelierten mit denen an Methanol/Eisessig fixierten Präparaten. Die Fluoreszenz ISH ist eine schnelle und sensitivere Methode zum Nachweis der Trisomie 12 in Interphase- und Metaphasezellen bei chronischen lymphatischen Leukämien der B-Zell Reihe. Von klinischer Relevanz ist die genaue Bestimmung der Inzidenz der Trisomie 12 und exakte Korrelation zwischen zytogenetischen Veränderungen und prognostischen Faktoren, so daß entsprechende Therapiestrategien erarbeitet werden können. Hierzu ist es notwendig Vielfarbenprobensätze zur Identifizierung der wichtigsten B-CLL-spezifischen Aberrationen zu entwickeln und in prospektiven Studien anzuwenden.