

Karin Buchberger

Dr. med.

**Comparative genomische Hybridisierung (CGH): Anwendung zur Analyse chromosomaler Imbalancen bei chronischen B-Zell-Leukämien und Vergleich mit anderen zytogenetischen Methoden**

Geboren am 21. 09. 1969

Reifeprüfung am 22. 05. 1989

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 bis WS 2001/02

Physikum am 03. 09. 1991

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in München (LMU)

Staatsexamen am 13. 12. 2001

Promotionsfach: Innere Medizin

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Bentz

Bei den chronischen B-Zell-Leukämien konnte durch die Einführung der Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) der Nachweis chromosomaler Veränderungen dadurch verbessert werden, daß Zellen in allen Phasen des Zellzyklus analysiert wurden. Mit der kürzlich entwickelten Technik der comparativen genomischen Hybridisierung (CGH) steht eine Methode zur Verfügung, die eine umfassende Analyse von chromosomalen Imbalancen in Interphasezellen ermöglicht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden DNA-Proben von 35 Patienten mit chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-CLL) mittels CGH untersucht, um einen Überblick über den Zugewinn bzw. Verlust chromosomalen Materials bei CLL zu erhalten. Die CGH-Ergebnisse wurden mit jenen der G-Bänderungsanalyse und der Interphasezytogenetik (FISH) verglichen.

In 20 der 35 untersuchten Fälle (57 %) konnten durch die CGH-Analyse chromosomale Imbalancen nachgewiesen werden. Als häufigste Aberrationen wurden Verluste chromosomalen Materials auf 17p, 11q, 6q, 13q und 18p und Zugewinne auf Chromosom 12 und 8q gefunden. Es wurden DNA-Amplifikationen in 3 verschiedenen Regionen gefunden: Zwei Amplifikationen lagen auf dem kurzen Arm von Chromosom 12, eine weitere Amplifikation wurde auf 8q gefunden. In 13 Fällen wurden mittels CGH chromosomale Imbalancen entdeckt, die durch G-Bänderungsanalyse nicht gefunden wurden. In 8 Fällen konnten diese Diskrepanzen unter Verwendung anderer Methoden (FISH) näher untersucht werden, und in allen Fällen wurden die CGH-Befunde bestätigt.

Eine methodische Limitierung der CGH konnte in dieser Arbeit anhand von zwei Beispielen gezeigt werden: Einfache Kopienzahländerungen, wie z. B. Deletionen, sind nur dann sicher mittels CGH nachweisbar, wenn der von der Imbalance betroffene Chromosomenabschnitt mindestens 10-15 Mbp lang und in mindestens 50 % der untersuchten Zellen vorhanden ist. Aufgrund dieser Limitierung entgingen in zwei von 35 untersuchten Fällen chromosomale Imbalancen, die aufgrund der G-Bänderungsanalyse bekannt waren, der Detektion durch CGH. Die Daten dieser Arbeit zeigen, daß die Ergebnisse der G-Bänderungsanalyse bei CLL häufig nicht die chromosomalen Veränderungen des prädominanten Tumorzellklons repräsentieren. Dies könnte eine Erklärung für die bisher schwache Korrelation zwischen Befunden der chromosomalen Bänderungsanalyse und klinischen Daten im Verlauf der Erkrankung sein. Der Vergleich der CGH-Befunde mit den Ergebnissen der G-Bänderungsanalyse und der FISH zeigte, daß sich die drei Methoden beim Nachweis von chromosomaler Aberrationen ergänzen. Eine Kombination der CGH mit den bisher angewandten Methoden wird den Nachweis von Chromosomenveränderungen bei CLL verbessern und die Grundlage für weitere Forschung sein. CGH erwies sich insbesondere als eine geeignete Methode zum Nachweis und zur Lokalisation von DNA-Amplifikationen, und liefert dadurch möglicherweise wichtige Informationen, um an der Amplifikation beteiligte Kandidatengene zu identifizieren. Bei einem Patienten dieser Arbeit konnte zum Beispiel eine Amplifikation des C-MYC-Protoonkogens nachgewiesen werden. CGH ist damit nicht nur eine geeignete Methode für den Nachweis chromosomaler Imbalancen im Genom solider Tumoren. Sie liefert auch bei hämatologischen Tumoren, die zytogenetisch bereits sehr gut untersucht sind, eine Vielzahl neuer Befunde.