

Jörg Sallath
Dr. med.

Nachweis rekurrenter Translokationen und Inversionen bei der akuten myeloischen Leukämie mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Geboren am 21.12.1971 in Würzburg
Reifeprüfung am 11.06.1991 in Taubertschloßheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis SS 1998
Physikum am 26.08.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Wien
Praktisches Jahr in Johannesburg, London und Heidelberg
Staatsexamen am 19.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Hartmut Döhner

In den letzten Jahren ist bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) eine große Zahl von chromosomalen Aberrationen identifiziert worden. Diese sind zum Teil mit typischen klinischen, morphologischen und immunphänotypischen Merkmalen der Leukämien assoziiert. Von besonderer Bedeutung ist der hohe prognostische Wert dieser Aberrationen. Deshalb spielt der rasche und sichere Nachweis der wichtigsten chromosomalen Veränderungen für den Kliniker eine immer größere Rolle. Goldstandard für den Nachweis ist nach wie vor die Chromosomen-Bänderungsanalyse; sie ist jedoch zeitaufwendig und in besonderem Maße abhängig von Qualität und Anzahl der Metaphasen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, genomische DNA-Sonden zu entwerfen, mit denen die häufigsten AML-spezifischen Translokationen und Inversionen mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden können. Der wichtigste Vorteil dieser molekular-zytogenetischen Methode gegenüber der klassischen zytogenetischen Analyse liegt darin, daß Aberrationen in Interphase-Zellkernen nachgewiesen werden können (sog. Interphase-Zytogenetik). Um die Sensitivität dieser DNA-Sondensätze zu ermitteln, wurden zwischen Dezember 1993 und Mai 1996 130 konsekutive AML-Patienten aus der multizentrischen Studie AML HD93 zur Therapie der AML im Erwachsenenalter auf die Translokationen t(8;21), t(11q23), t(15;17) und die Inversion inv(16) mit Hilfe der Interphase-Zytogenetik untersucht. Für den Nachweis wurden Bruchpunkt-überspannende und flankierende genomische DNA-Sonden verwendet, die in künstliche Hefezellchromosomen (YACs), P1-Phagen und Cosmide kloniert waren. Bei 39 der 130 AML-Patienten (30%) wurde eine der spezifischen Aberrationen mittels FISH nachgewiesen. Im Gegensatz dazu konnten mit Hilfe der Chromosomen-Bänderung diese Aberrationen nur bei 33 Patienten (25,4%) nachgewiesen werden: t(8;21): Bei 9 Patienten (6,9%) wurde mit der FISH eine t(8;21) nachgewiesen, während sie mit der Bänderungsanalyse nur bei 8 Patienten nachgewiesen werden konnte. t(11q23): t(11q23) wurden mit FISH bei 10 Patienten (7,7%) gefunden, davon waren 6 t(9;11); mit der Bänderungsanalyse wurden 9 Patienten mit t(11q23) nachgewiesen. t(15;17): Hier waren beide Methoden mit dem Nachweis von je 6 Fällen (4,6%) gleich sensitiv. inv(16): Die inv(16) konnte mit Hilfe der FISH bei 14 AML-Patienten (10,8%) nachgewiesen werden; mit Hilfe der Bänderung wurden nur 10 inv(16)-Patienten erkannt.

Zusammenfassend erwies sich die Interphase-Zytogenetik im Vergleich zur Chromosomen-Bänderungsanalyse als sensitiver zum Nachweis der häufigsten AML-spezifischen Translokationen und Inversionen. Die Interphase-Zytogenetik bietet somit eine alternative Methode zur klassischen zytogenetischen Analyse, vor allem für die zentrale zytogenetische Diagnostik im Rahmen multizentrischer Therapiestudien.