

Martha Anna Dohna  
Dr. med.

## **Charakterisierung von Nebennierenrindentumoren mittels der Vergleichenden Genomischen Hybridisierung**

Geboren am 26.10.1971 in Berlin-Wilmersdorf  
Reifeprüfung am 04.06.1991  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 95 bis SS 98  
Physikum am 15.03.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg und Paris  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Paris  
Staatsexamen am 09.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Lichter

Die Nebennierenrinden(NNR)-Tumoren teilen sich auf in (benigne) Adenome und Karzinome, wobei die Adenome relativ häufig, die Karzinome selten vorkommen. Die Unterscheidung zwischen der benignen und der malignen Form des Tumors ist mit den herkömmlichen diagnostischen Methoden oft nicht eindeutig möglich. Die meisten der NNR-Läsionen sind klinisch unauffällig und werden zufällig entdeckt. 70% der Patienten werden erst in den als unheilbar geltenden Stadien III und IV diagnostiziert, sodaß die Prognose des NNR-Karzinoms ungünstig ist.

Mit der Zielsetzung, bessere diagnostische Marker zu finden, wurden 25 NNR-Tumoren mittels der Vergleichenden Genomischen Hybridisierung (CGH) untersucht. Diese Methode ermöglicht es, in einem einzigen Schritt das gesamte Tumorgenom auf unbalancierte chromosomale Aberrationen hin zu untersuchen. Vorteil der CGH gegenüber der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) ist es, daß beispielsweise die Zellkultur von Metaphasen, die oftmals schwierig oder bei paraffinfixiertem Material unmöglich ist, entfällt. Untersucht wurden 8 NNR-Adenome, 14 -Karzinome, eine Metastase und die zwei NNR-Karzinom-Zelllinien NCI-295 und SW13. Mit Ausnahme der zwei kleinsten Adenome zeigten alle Tumoren chromosomale Imbalancen, meist in Form von Zugewinnen chromosomalen Materials. Am häufigsten betroffen waren die Chromosomen und Chromosomenarme 5, 7, 8, 9q, 11q, 12q, 14q, 16, 17q, 19, 20 und 22q. Der einzige signifikante Verlust von chromosomalem Material fand sich im distalen Bereich von 9p. Es wurden insgesamt 17 hochgradig amplifizierte Regionen (High-Level-Amplifikationen) in 15

verschiedenen Regionen des Genoms identifiziert. Chromosomale Subregionen, die Kandidaten-Protoonkogene mit potentieller Bedeutung in der Pathogenese der NNR-Tumoren enthalten könnten, wurden eingegrenzt, indem die am häufigsten überlappenden Regionen der verschiedenen High-Level-Amplifikationen ausgewählt wurden. Diese Subregionen befinden sich auf den chromosomalen Regionen 1p34.3-pter, 1q22-q25, 3p24-pter, 3q29, 7p11.2-p14, 9q34, 11q12-q13, 12q13, 12q24.3, 13q34, 14q11.2-q12, 14q32, 16, 17q24-q25, 19p13.3, 19q13.4 und 22q11.2-q12. Eine Auswahl der CGH-Daten wurde nochmals unabhängig durch die Methode der Interphase-Zytogenetik überprüft. Interessanterweise konnten unsere CGH-Daten frühere Untersuchungen auf LOH (Loss of Heterozygosity) nur für die Regionen 11p und 13q bestätigen. Aufgrund der Vielzahl der betroffenen chromosomalen Regionen ist es schwierig, Gene mit möglicher onkogener Funktion einzugrenzen. Zwei Gruppen jedoch verdienen besonderes Interesse: Viele der Kandidatengene, die in den hochgradig amplifizierten chromosomalen Regionen liegen, codieren für Proteine der Insulin-, der Somatostatin- oder der Wachstumshormon-Signalkaskade. Veränderungen des Insulin-like-Growth-Factors (IGF) und seines Rezeptors sind für die NNR-Tumoren vormals beschrieben worden. Die Fibroblasten-Wachstumsfaktoren 12 und 14 befinden sich in zwei der High-Level-Amplifikationen, den Regionen 3q28-qter bzw. 13q34. Interessanterweise waren diese Regionen nur in den Zelllinien, nicht jedoch in den Primärtumoren, überrepräsentiert.

Die Anzahl chromosomaler Veränderungen korrelierte deutlich mit der Tumorgröße. Adenome mit einer Größe >4 cm zeigten Zugewinne derselben chromosomalen Regionen, die auch bei den Karzinomen überrepräsentiert waren. Chromosomale Zugewinne in Form von High-Level-Amplifikationen fanden sich hingegen ausschließlich bei den Karzinomen. Diese Daten machen deutlich, daß größere NNR-Tumoren diagnostisch sehr vorsichtig zu handhaben sind. Genetische Aberrationen wie beispielsweise das Vorhandensein von High-Level-Amplifikationen oder aber auch die Gesamtzahl der chromosomalen Veränderungen innerhalb des Genoms eines Tumors können möglicherweise als neue Marker dazu beitragen, die bislang schwierige Differenzierung zwischen Adenom und Malignom entscheidend zu verbessern.