

Annette Litterst

Dr.med.

ATM als Kandidaten-Tumorsuppressorgen bei der T-Prolymphozyten Leukämie

Geboren am 02.06.1970

Reifeprüfung am 16.05.1990 in Wiesloch

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 98/99

Physikum am 30.08.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 17.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Döhner

Der lange Arm von Chromosom 11 ist bei lymphoproliferativen Erkrankungen häufig von strukturellen Veränderungen betroffen. Bei der T-PLL wurde erst in den letzten Jahren gezeigt, dass Deletionen des langen Arms von Chromosom 11 als rekurrente chromosomale Aberrationen vorkommen. Bis zur Erstellung dieser Arbeit waren weder die minimal deletierte Region noch ein Kandidatentumorsuppressorgen bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit von 11q-Deletionen bei 24 Patienten mit T-PLL mittels FISH zu ermitteln. Mit dieser Methode war es im Vergleich zur klassischen G-Bänderungsanalyse möglich, den Nachweis chromosomaler Veränderungen nicht nur in Metaphasenzellen, sondern auch in Interphasekernen zu erbringen. Des weiteren sollte der kleinste gemeinsam deletierte Abschnitt, die sogenannte kritische oder Consensusregion, eingegrenzt werden.

In 13 von 24 Fällen (54 %) wurde eine Deletion am langen Arm von Chromosom 11 gefunden. Mit Hilfe eines Sets von 18 einander benachbarter Sonden von künstlichen Hefezellchromosomen (YAC`s), die die Banden 11q14-11q24 überspannen, wurde die Ausdehnung der Deletionen bestimmt. Die minimal deletierte Region schloß in allen analysierten Fällen den YAC 756a6 ein, welcher vom ACAT 1-bis zum ATM-Gen reicht und das N-PAT-Gen enthält.

Mit Hilfe von Cosmiden wurden die ATM-Deletionen, welche durch die YAC`s ermittelt wurden, bestätigt. Anschließend wurden sie bei Fällen als Sonde benutzt, bei denen mittels YAC`s keine Aberrationen festgestellt wurden. Dies ermöglichte die Identifizierung von 2 weiteren ATM-Deletionen, einer Inzidenz von nunmehr 62% aller untersuchten Tumoren entsprechend.

Die Identifizierung einer minimal deletierten Region ,welche speziell das ATM-Gen betrifft, weist auf eine mögliche pathogenetische Rolle von ATM als Tumorsuppressorgen bei der T-PLL hin.