

Gunther Weiß
Dr. med.

Nachweis von Deletionen der Tumor Suppressor Gene *TP53* und *RB1* bei chronischen B-Zell Leukämien mit Hilfe der Fluoreszenz in-situ Hybridisierung, und Beurteilung der prognostischen Bedeutung dieser chromosomalen Aberrationen

Geboren am 07.11.1966 in Leipzig
Reifeprüfung am 14.05.1987
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 1997/98
Physikum am 01.04.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 14.11.1997 an der Universität Heidelberg

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

Die Analyse der genetischen Veränderungen von Tumorzellen gehört heute zu den wichtigsten diagnostischen Methoden in der hämatologischen Onkologie. Die zytogenetische Analyse mit Hilfe der chromosomalen Bänderungstechniken bei der CLL ist erschwert durch die niedrige in-vitro Proliferationsrate der leukämischen Zellen. Eine neue Perspektive eröffnete sich mit der Entwicklung der Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) unter Verwendung genomischer DNA-Sonden. Mit Hilfe der FISH ist es möglich geworden, chromosomale Aberrationen nicht nur in Metaphasen-Zellen, sondern auch in Interphase-Kernen (sog. Interphase-Zytogenetik) nachzuweisen.

Ziel dieser Arbeit war es, eine große Serie von B-CLL-Tumoren auf Deletionen des *RB1*- und des *TP53*-Tumor Suppressor Gens zu untersuchen und die Ergebnisse mit dem Krankheitsverlauf zu korrelieren. Die Auswahl dieser beiden genetischen Aberrationen beruhte auf der Beobachtung, daß strukturelle Veränderungen der Bande 13q14, Sitz von *RB1*, zu den häufigsten zytogenetisch nachweisbaren Aberrationen bei der B-CLL gehören. Chromosomale Veränderungen der Bande 17p13, Sitz von *TP53*, die bei mehr als der Hälfte aller menschlichen Tumorarten beschrieben wurden, konnten bei CLL-Bänderungsstudien jedoch nur selten nachgewiesen werden. Mit Hilfe der Fluoreszenz ISH wurden 133 Patienten mit B-Zell-Leukämien (131 Patienten mit B-CLL, ein Patient mit B-PLL und ein Patient mit M. Waldenström) auf Deletionen von *RB1* bzw. *TP53* untersucht. 31 von 133 Tumoren (23 %) wiesen dabei eine *RB1*-Deletion (30 monoallelische und eine biallelische *RB1*-Deletion) und 13 von 133 Tumoren (10 %) eine *TP53*-Deletion (12 monoallelische und eine biallelische *TP53*-Deletion) auf.

Die Korrelation dieser Ergebnisse mit den Krankheitsverläufen zeigte, daß der Nachweis einer *TP53*-Deletion mit einer hochsignifikanten Verringerung ($p < 0,001$) der Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Patienten verbunden war (Sterberisiko war um den Faktor 7,4 erhöht). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit *TP53*-Deletion lag bei nur 2,6 Jahren gegenüber 11,2 Jahren bei Patienten ohne *TP53*-Deletion. Im Gegensatz dazu bestanden zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit bzw. ohne *RB1*-Deletion keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,537$; mediane Überlebenszeit mit *RB1*-Del:

12,3 Jahre vs. 9,5 Jahre ohne *RBI*-Del). In einer multivariaten Analyse, in die neben den *RBI*- und *TP53*-Deletionen auch verschiedene klinische Parameter einbezogen wurden, konnten vier statistisch unabhängige Prognosefaktoren bei der B-CLL identifiziert werden (*TP53*-Deletion, klinisches Stadium bei Diagnose (Rai 3+4), periphere Lymphadenopathie, Alter bei Diagnose), von denen der Nachweis einer *TP53*-Deletion die größte prognostische Bedeutung besaß.

Mit dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, daß

(1) Deletionen der chromosomalen Banden 13q14 (*RBI*) und 17p13 (*TP53*) häufiger vorkommen als aufgrund der vorangegangenen Bänderungsuntersuchungen bei B-CLL-Tumoren bisher vermutet wurde.

(2) die *TP53*-Deletion die erste genetische Veränderung bei der B-CLL ist, die eine unabhängige prognostische Bedeutung hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit besitzt.