Dirk Löhr
Dr. med.

Analyse quantitativer Chromosomenveränderungen von malignen Lymphomen bei japanischen Patienten mittels Vergleichender Genomischer Hybridisierung

Geboren am 29.08.1973 in Freiburg im Breisgau
Reifeprüfung am 21.06.1994 in Schriesheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1998/99 bis SS 2005
Physikum am 30.08.2000 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Mannheim
Praktisches Jahr in Heidelberg und St. Gallen (Schweiz)
Staatsexamen am 28.04.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Humangenetik
Doktorvater: Prof. Dr. med. C. R. Bartram

In Japan ist die Inzidenz der malignen Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe und dabei insbesondere die der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (B-CLL) signifikant niedriger als in Europa und den USA. Die Ursache dafür ist bis heute nicht bekannt. Man vermutet eine unterschiedliche genetische Disposition der einzelnen Populationen. Während sich in Europa und den USA zahlreiche Forschungsgruppen mit der Thematik „spezifische Chromosomenaberrationen bei B-CLL“ beschäftigen, ist die Datenlage für Japaner diesbezüglich sehr spärlich. Bis heute existieren nur zwei Studien aus den Jahren 1988 und 1993, in denen das Genom von japanischen Patienten mit der Methode der Chromosomenbänderung auf spezifische Veränderungen untersucht wurde. Diese Methode ist aufgrund der geringen mitotischen Aktivität der Leukämiezellen *in vitro* zur Analyse der B-CLL jedoch nur bedingt geeignet. Die Technik der „Vergleichenden Genomischen Hybridisierung“ (*comparative genomic hybridization*, CGH) bietet den Vorteil, Tumorzellen auch ohne vorherige Kultivierung auf chromosomale Imbalancen zu untersuchen. Aus diesem Grund ist die CGH der klassischen Chromosomenbänderung bei der Analyse der B-CLL hinsichtlich der Sensitivität überlegen. In dieser Arbeit wurden japanische B-CLL-Patienten erstmals mit der CGH auf chromosomale Imbalancen untersucht. Ziel dabei war herauszufinden, ob die „japanische Form“ der B-CLL gegenüber der „westlichen Form“

durch spezifische Chromosomenaberrationen charakterisiert ist. Eine geographische Heterogenität wurde bereits bei mehreren anderen Tumorentitäten aufgezeigt.

Die folgenden chromosomalen Imbalancen konnten innerhalb des japanischen Patientenkollektivs nachgewiesen werden: Trisomie 3q (19 %), Deletion 13q14 (8 %), Deletion 17p13 (8 %), Deletion 11q22-q23 (4 %) und Deletion 6q21 (4 %). Die statistische Analyse ergab, dass die Patienten mit chromosomalen Imbalancen gegenüber den Patienten mit unauffälligem Karyotyp eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufwiesen (p = 0,04). Zudem war das Auftreten von CGH-Veränderungen mit einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium bei Erstdiagnose assoziiert. In einer Gegenüberstellung wurde das Ergebnis mit den bereits publizierten Daten aus Europa verglichen. Als einziger Unterschied konnte das häufigere Auftreten einer partiellen Trisomie 3q bei japanischen B-CLL-Patienten beobachtet werden. Diese Aberration wurde bereits bei anderen B-Zell-Lymphomen gefunden. Kandidatengene auf Chromosom 3, die an der Pathogenese der Erkrankungen beteiligt sind, konnten jedoch noch nicht identifiziert werden. Inwieweit es einen Zusammenhang zwischen dem relevanten Genlokus auf Chromosom 3 und der niedrigen Inzidenz der B-CLL in Japan gibt, bleibt abzuwarten. Alle anderen aus Europa und den USA bekannten spezifischen Veränderungen konnten bei japanischen Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit nachgewiesen werden.

Sowohl bei der T-Zell-Leukämie großer granulärer Lymphozyten als auch bei der aggressiven NK-Zell-Leukämie handelt es sich um sehr seltene maligne Lymphomerkrankungen. So weiß man bis heute nur wenig über chromosomale Veränderungen bei diesen Neoplasien. Die Kenntnis von krankheitsspezifischen Chromosomenaberrationen hat jedoch in den letzten Jahren wesentlich dazu beigetragen, sowohl die einzelnen Entitäten gegeneinander abzugrenzen (z. B. neue WHO-Klassifikation 2001) als auch in der Pathogenese beteiligte Gene zu identifizieren. Aus diesen Gründen wurden im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit 9 japanische Patienten mit T-Zell-Leukämie großer granulärer Lymphozyten und 6 japanische Patienten mit aggressiver NK-Zell-Leukämie mittels CGH auf chromosomale Imbalancen untersucht. Die Ergebnisse wurden mit den wenigen bisher publizierten Daten verglichen und in diesem Zusammenhang diskutiert.