

Ute Hippe  
Dr. med.

## **Molekularzytogenetische Charakterisierung der kritischen Deletionsregion in den Banden 7q35-q36 bei myeloischen Leukämien**

Geboren am 25.07.1971 in Georgsmarienhütte  
Reifeprüfung am 09.06.1994  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis WS 2005/06  
Physikum am 19.03.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 09.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Konstanze Döhner

Die Deletion des langen Arms von Chromosom 7 (7q-) oder der vollständige Verlust (-7) sind rekurrente chromosomale Veränderungen bei myeloischen Leukämien. Häufig findet man diese Aberrationen bei de novo, therapieinduzierten oder sekundär entstandenen myeloischen Leukämien. Darüber hinaus sind diese Aberrationen mit konstitutionellen Erkrankungen assoziiert, die im Krankheitsverlauf eine myeloische Leukämie entwickeln. Der rekurrente Verlust von chromosomalem Material legt nahe, dass diese Region bisher unbekannte Gene z.B. Tumorsuppressorgene enthält, die eine wichtige Rolle in der Leukämieentstehung spielen.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erfolgte bei 22 Patienten mit myeloischer Leukämie (MDS=5, AML=17) und 7q Aberrationen der distalen Region die molekularzytogenetische Charakterisierung von Translokations- und Deletionsbruchpunkten mit Hilfe der Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH). So konnte eine Konsensusdeletionsregion (KDR), d.h. ein gemeinsam deletiertes Segment, identifiziert werden, die eine Größe von 4-5 Mb in den chromosomalen Banden 7q35-q36 aufweist. Zudem wurde der Bruchpunkt einer balancierten Translokation in ein ca. 100-200 kb großes genomisches Fragment kartiert, das an der proximalen Grenze der KDR lokalisiert ist. Dieser Translokationsbruchpunkt ist sehr interessant, da in diesem Fall beide Homologe des Chromosoms 7 betroffen sind: Hierbei handelt es sich um den Verlust eines Chromosoms 7 (-7) und eine Translokation t(3;7)(p13;q34orq35) des zweiten Homologs. Ein weiterer Bruchpunkt einer unbalancierten Translokation konnte in ein 100 kb großes DNA-Fragment im distalen Teil der KDR kartiert werden.

Dies ist die erste Arbeit, die mit Hilfe molekularzytogenetischer Methoden die distale KDR auf 7q identifiziert und analysiert hat, und somit eine essentielle Voraussetzung für die Suche von Kandidatengen auf 7q liefert. In einem weiteren Schritt wurde mit Hilfe der positionellen Klonierung eine vollständige physikalische YAC-Karte der KDR erstellt und in eine hochauflösende BAC-/PAC-Karte transformiert. Anhand dieser BAC-/PAC-Karte kann nun eine Transkriptionskarte entwickelt werden.