

Christian Giesecke  
Dr. med.

## **Zentrosomenaberrationen bei Akuter Myeloischer und Chronischer Lymphatischer Leukämie**

Geboren am 04.05.1977 in Mainz  
Staatsexamen am 06.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Krämer

Akute Myeloische Leukämien und Chronisch Lymphatische Leukämien der B-Zellreihe sind maligne hämatologische Neoplasien.

Alle sich teilenden Zellen enthalten Mikrotubulus organisierende Zentren (MTOC), meist in Form von Zentrosomen, die aus zwei Zentriolen, umgeben von perizentriolärem Material, bestehen.

Zentrosomen sorgen durch Ausbildung einer bipolaren Mitosespindel für eine regelrechte Verteilung des chromosomalen Materials auf die beiden entstehenden Tochterzellen. Die zentrosomale Replikation beginnt am G1/S-Phasen-Übergang und verläuft dann simultan zur DNA-Replikation während der S-Phase. Die zentrosomale Replikation wird analog zur DNA-Replikation durch eine Reihe von Regulationsmechanismen, insbesondere der Rb-Signaltransduktionskaskade gesteuert, um zu gewährleisten, dass es zu keiner unkontrollierten Zentrosomenvermehrung kommt.

Als Ursache für Zentrosomenaberrationen kommen zum einen die Hyperreplikation von Zentrosomen während eines Zellzyklus als Konsequenz von Defekten der Rb-Signaltransduktionskaskade und zum anderen die Endoreplikation von DNA und Zentrosomen bei ausbleibender Zytokinese in Frage.

Multiple Zentrosomen können sich einerseits zusammenlagern und dann bipolare Mitosespindeln ausbilden, was zu einer normalen Zellteilung mit gleichmäßiger chromosomaler Verteilung auf die Tochterzellen führt. Andererseits kann es durch Zentrosomenaberrationen zu einem fortschreitenden Verlust der zellulären Architektur sowie zur Ausbildung multipolarer Spindeln kommen. Diese führen zur chromosomalen Fehlverteilung und genetischer Instabilität. Es entstehen Zellen mit aneuploidem oder polyploidem Erbgut. Verlieren die durch defekte Teilung entstandenen Zellen auf diese Weise Gene, die proliferationshemmend wirken, besitzen sie einen Wachstumsvorteil gegenüber euploiden Zellen. Somit haben Zentrosomenaberrationen möglicherweise eine Bedeutung für die Entstehung und Progression maligner Tumoren.

Zentrosomenaberrationen wurden in jüngerer Vergangenheit bei verschiedenen soliden Tumorentitäten nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass numerische und strukturelle Zentrosomenaberrationen mit Chromosomendefekten vergesellschaftet sind. Diese Arbeit hat bezüglich der hämatologischen Neoplasien AML und B-CLL gezeigt, dass auch bei diesen Krankheitsbildern Zentrosomenaberrationen nachweisbar sind.

Bei allen Patienten mit AML lagen Zentrosomenaberrationen vor. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zentrosomenaberrationen und chromosomalen Veränderungen der Tumorzellen gezeigt werden. Teilte man die

Patienten analog zur MRC AML 10 Trial in drei zytogenetische Risikogruppen ein, so zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem Ausmaß an Zentrosomenaberrationen und dem zytogenetischen Risikoprofil. Patienten mit niedrigem zytogenetischen Risikoprofil hatten signifikant weniger Zentrosomenaberrationen in den untersuchten Blasten als Patienten mit mittlerem oder hohem zytogenetischen Risikoprofil. Unterteilte man qualitative in strukturelle und numerische Zentrosomenaberrationen, so zeigte sich dass die signifikanten Korrelationen auf dem Grad an strukturellen Aberrationen beruhte.

Da die Zytogenetik der Tumorzelle bei der akuten myeloischen Leukämie ein wichtiger prognostischer Faktor ist, lässt sich zusammenfassend sagen, dass bei dieser Tumorentität ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zentrosomenaberrationen und der Prognose des Patienten besteht.

Ebenfalls lagen bei allen Patienten mit CLL der B-Zellreihe Zentrosomenaberrationen vor. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß an Zentrosomenaberrationen und den chromosomalen Veränderungen, die sich in zwei zytogenetische Risikogruppen einteilen lassen. Patienten mit ungünstiger Zytogenetik hatten signifikant mehr aberrante Zentrosomen in den Leukämiezellen.

Diese Korrelation beruhte ähnlich wie bei der AML vor allem auf der Rate an strukturellen Aberrationen.

Strukturelle Zentrosomenaberrationen korrelierten bei der B-CLL darüber hinaus signifikant mit dem therapiefreien Intervall, dem Zeitraum von Diagnosestellung bis zur ersten Behandlung, sowie mit der Serum-LDH. Patienten mit einer erhöhten Serum-LDH wiesen signifikant mehr Zentrosomenaberrationen auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der chronischen lymphatischen Leukämie der B-Zellreihe signifikante Zusammenhänge zwischen Zentrosomenaberrationen und relevanten prognostischen Faktoren in Form von zytogenetischem Risikoprofil und klinischen Parametern bestehen.

Betrachtet man beide Leukämieformen zusammen, so ist festzustellen, dass bei Patienten mit ungünstiger Prognose bzw. aggressiverem Krankheitsverlauf das Ausmaß an Zentrosomenaberrationen und hier insbesondere das Ausmaß struktureller Aberrationen signifikant erhöht war.

Sowohl Ursachen als auch Konsequenzen zentrosomaler Aberrationen bei Leukämien stellen somit zukünftig lohnende Forschungsgebiete dar.