

Silja Schweizer

Dr. med.

## **Zentrosomenaberrationen bei Non-Hodgkin-Lymphomen**

Geboren am 25.07.1978 in Heidelberg

Staatsexamen am 05.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Dokotvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Alwin J. Krämer

Zentrosomale Aberrationen scheinen einen der verschiedenen möglichen Mechanismen darzustellen, die zu einem Verlust oder Zugewinn von Chromosomen einer Zelle und somit zur Entstehung genetischer Instabilität führen. Folge hiervon ist die Entstehung aneuploider Zellen, welche durch expansive klonale Vermehrung zur Entstehung und Progression von Malignomen führen können.

Für zahlreiche solide Tumoren konnte bereits das Vorkommen von numerischen und strukturellen Zentrosomenaberrationen nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten numerischer und struktureller Zentrosomenaberrationen bei verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphom-Subtypen anhand von immunhistochemischen Methoden untersucht.

Als gesunde Vergleichsgruppe dienten Präparate mononukleärer Zellen aus humanem peripheren Blut beziehungsweise aus humanen Tonsillektomiepräparaten.

Im Vergleich zu Zellen der gesunden Vergleichsgruppe konnte in Präparaten verschiedener NHL-Subtypen hochsignifikant mehr zentrosomale Aberrationen nachgewiesen werden. Die Differenzierung der zentrosomalen Aberrationen in numerische und strukturelle Aberrationen zeigte bei allen unterschiedlichen NHL-Subtypen signifikant mehr strukturelle Zentrosomenaberrationen.

Hinsichtlich der unterschiedlichen Aggressivität der NHL-Entitäten konnte mit zunehmender Aggressivität der Lymphome eine steigende Anzahl zentrosomaler Aberrationen nachgewiesen werden. Im Falle der indolenten FL und MZBCL enthielten 26,0 % beziehungsweise 28,8 % der Zellen abnorme Zentrosomen. Im Falle der FL korrelierte die Anzahl zentrosomaler Aberrationen mit deren klinischem Grading.

Im Gegensatz zu den indolenten NHL zeigten die aggressiven Entitäten wie die DLBL und MZL zentrosomale Aberrationen in 42,5 % beziehungsweise 35,1 % ihrer Zellen.

Im Falle der MZL korrelierte die Anzahl aberranter Zentrosomen mit dem Ploidiestatus der Lymphompräparate. So wiesen diploide MZL in 31,3 % der Zellen eines Präparates aberrante Zentrosomen auf, wohingegen tetraploide MZL, welche der klinisch aggressiveren, blastoiden Variante der MZL entsprechen, mit 55,6 % der Zellen einen signifikant höheren Anteil zentrosomaler Aberrationen aufwiesen. Zusätzlich zeigten die tetraploiden MZL im Vergleich zu den diploiden MZL ein vermehrtes Vorkommen von numerischen Zentrosomenaberrationen. Des Weiteren konnte in der vorliegenden Arbeit für die MZL, DLBL und die FL eine positive Korrelation zwischen der Menge zentrosomaler Aberrationen und den entsprechenden Proliferations-, beziehungsweise Mitoseindices nachgewiesen werden.

Die hier ermittelten Ergebnisse bestärken die Vermutung, dass zentrosomale Defekte in direktem Zusammenhang mit der Entstehung chromosomaler Instabilität stehen, indem sie eine fehlerhafte Aufteilung des Chromosomensatzes während der Mitose bewirken. Diese für NHL neu gewonnenen Erkenntnisse können zum weiteren Verständnis der Funktion von Zentrosomen im Verlauf der Onkogenese beitragen und durch Analyse der Proteine, die für die Struktur, Funktion und Replikation der Zentrosomen von Bedeutung sind, einen neuen Ansatzpunkt für die onkologisch-therapeutische Forschung darstellen.