

Jan Goesta D'Haese

Dr. med.

Identifizierung chromosomaler Aberrationen bei Follikulären Non-Hodgkin Lymphomen japanischer Patienten mittels Vergleichender Genomischer Hybridisierung und Polymerasekettenreaktion

Geboren am 15.08.1979 in Essen

Staatsexamen am 24.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Humangenetik

Doktormutter: Prof. Dr. sc. hum. Anna Jauch

Sowohl die Inzidenz des Follikulären Lymphoms als auch die Häufigkeit der Translokation t(14;18), welche als zytogenetisches Merkmal des FL gilt, ist in Asien signifikant niedriger als in Europa und den USA. Über zusätzliche chromosomale Aberrationen beim asiatischen FL ist bis heute nur wenig bekannt. In dieser Arbeit wurden 32 Biopsie-Proben von 23 japanischen Follikulären Lymphom Patienten mit der „Vergleichenden Genomischen Hybridisierung“ (CGH) sowie der Polymerase-kettenreaktion (PCR) auf chromosomale Imbalancen untersucht.

Ziel dieser Untersuchungen war es herauszufinden, ob innerhalb eines japanischen Patientenkollektivs tumorspezifische Chromosomenaberrationen festgestellt werden können und ob die niedrige Inzidenz der Translokation t(14;18) auch nach PCR-Analyse mit zusätzlichen Primern für seltene *BCL2*-Bruchpunkte bestätigt werden kann. Dies erforderte die Etablierung eines umfangreichen Primer-Sets zum Nachweis der Translokation; eine Analyse, die in diesem Umfang bei asiatischen FL-Patienten erstmalig durchgeführt wurde. Ausserdem sollten potentielle Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Translokation t(14;18) hinsichtlich der mittels CGH identifizierten chromosomalen Imbalancen untersucht werden.

Bei insgesamt 17 von 23 Patienten konnten chromosomale Imbalancen mittels CGH nachgewiesen werden. Die häufigsten Gewinne zeigten sich dabei in absteigender Häufigkeit für die Chromosomen 18p, X, 5, 12 und 2. Der einzige wiederholt auftretende Verlust betraf

Chromosom 6q. Von vier der Patienten, die im Krankheitsverlauf ein Rezidiv erlitten, standen zusätzlich weitere Biopsien zur Verfügung. Bei diesen sekundären Proben konnte eine deutlich höhere Anzahl an genetischen Aberrationen im Vergleich zu den Primärproben bei Erstdiagnose nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse wurden anschließend mit publizierten Daten aus Europa und den USA verglichen. Als Unterschied konnte das seltenere Auftreten der Trisomie 7 und 1q bei japanischen FL Patienten beobachtet werden. Aufgrund der kleinen Patientenzahl waren diese Beobachtungen jedoch statistisch nicht signifikant. Alle anderen aus Europa und den USA bekannten spezifischen Veränderungen konnten bei den japanischen Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit nachgewiesen werden.

Die Translokation t(14;18) konnte bei insgesamt 13 von 23 Patienten gezeigt werden. Die *BCL2*-Bruchpunkte lagen dabei bei 10 Patienten im Bereich des MBR und bei jeweils einem Patienten im Bereich von 3'MBR, mcr und icr. Trotz der hohen Anzahl an verwendeten Primern war damit die Häufigkeit der t(14;18) mit Ergebnissen vorangegangener Studien an asiatischen Patienten vergleichbar und weiterhin signifikant geringer als bei westlichen Patienten. Es konnte demnach im Vergleich zu westlichen Patienten kein erhöhtes Vorkommen von Translokationen, selbst unter Einbeziehung seltener *BCL2*-Bruchpunkte, festgestellt werden.

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit waren chromosomale Veränderungen bei Erstdiagnose mit einem schlechten International Prognostic Index Score (IPI) assoziiert. Ein signifikanter Unterschied im Muster und in der Anzahl der chromosomalen Aberrationen zwischen Patienten mit und ohne einer Translokation t(14;18) konnte jedoch nicht festgestellt werden. Auch beim Rezidiv-freien Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Erkrankung und der daraus resultierenden geringen Fallzahl, die in der vorliegenden Studie analysiert wurde, bedarf es weiterer Untersuchungen an größeren Patienten Kollektiven, um statistisch gesicherte Aussagen hinsichtlich dem möglichen Einfluss chromosomaler Veränderungen auf die geographische Variation dieser Erkrankung treffen zu können.