

Mutlu Kartal
Dr. med.

Molekularzytogenetische Charakterisierung spezifischer Chromosom 11 Aberrationen bei neu diagnostiziertem Multiplen Myelom

Geboren am 31.01.1980 in Gießen
Staatsexamen am 13.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Humangenetik
Doktormutter: Frau Prof. Dr. sc. hum. Anna Jauch

Das Multiple Myelom ist eine maligne lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung, die durch eine Vermehrung und Akkumulation monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine große klinische Heterogenität aus. Daher wurde in den letzten Jahren daran gearbeitet, Patienten anhand ihrer chromosomalen Aberrationen in prognostisch relevante Subgruppen zu klassifizieren. Ziel dabei ist es, dem Patienten eine an das individuelle Risiko adaptierte Therapie zu ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher zur näheren Charakterisierung von Chromosom 11-Aberrationen ein Interphase-FISH Sondensatz mit 7 lokusspezifischen Sonden und ein Sondensatz zum Nachweis der Translokation t(11;14) etabliert. Des Weiteren wurde die prognostisch relevante Deletion 13q14 mit untersucht. Da die Infiltrationsrate der malignen Plasmazellen im Knochenmark der Patienten mit 1-5% meist sehr gering ist und die Plasmazellen in der Zellkultur eine niedrige Proliferationsrate zeigen, wurde eine Interphase-FISH Analyse an hochangereicherten CD138-positiven Zellfraktionen von 100 neu diagnostizierten MM-Patienten durchgeführt.

Im ersten Teil der Dissertation wurde eine umfassende Analyse Chromosom 11-spezifischer Chromosomenregionen an 50 konsekutiv in die Studie eingeschlossenen MM-Patienten durchgeführt. Hiervon zeigten 33/50 Patienten eine Aberration, wobei am häufigsten Zugewinne von Chromosom 11 Material beobachtet wurden (29/50 Patienten). Eine Trisomie 11 zeigten 23 Patienten, wobei bei 13 Patienten dies die einzige Veränderung darstellte. Die Hybridisierungsmuster der übrigen 10 Patienten zeigten auch partielle Zugewinne von Chromosom 11 Material unterschiedlicher Größe und Zahl. Aufgrund der hohen Reinheit der sortierten CD138-positiven Zellfraktionen konnte zwischen Aberrationen, die im Hauptklon ($\geq 60\%$ der analysierten Zellkerne) bzw. im Subklon ($< 60\%$) beobachtet wurden, unterschieden werden. So zeigten z.B. einige Patienten partielle Zugewinne von Chromosom

11 Material im Hauptklon und eine Trisomie 11 im Subklon. Die minimal zugewonnenen Chromosomenregionen betrafen die Loci 11q23 und 11q25.

Im zweiten Teil der Dissertation wurden weitere 50 neu diagnostizierte MM-Patienten mit jeweils einer Sonde von 11q23 und 13q14 untersucht. Die hohe Inzidenz an Zugewinnen der Chromosomenregion 11q23 konnte bei insgesamt 55/100 Patienten bestätigt werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine signifikante negative Korrelation zwischen Zugewinnen von Chromosom 11q23 und einer Deletion 13q14 vorliegt. Dies könnte auf eine günstige Prognose der Chromosom 11 Aberrationen hindeuten.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Dissertation mit einem erweiterten SONDENSATZ mittels Interphase-FISH Analyse die bislang höchste Inzidenz an Chromosom 11 Aberrationen detektiert werden. Darüber hinaus wurde eine deutliche intraklonale Heterogenität beobachtet. Die Variation in Größe und Kopienzahl der zugewonnenen Chromosom 11 Regionen deuten auf im Gang befindliche strukturelle Veränderungen und eine klonale Evolution bei Patienten mit einer initialen Trisomie 11 hin. Die hohe Frequenz, mit der zusätzliche Signale für die Regionen 11q23 und 11q25 beobachtet wurden, weist auf eine relevante pathogenetische Rolle der Gene in diesen Chromosomenbanden hin.

Schließlich muss aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit bei der prognostischen Evaluation von Zugewinnen von Chromosom 11 die Heterogenität der Aberrationen berücksichtigt werden, was möglicherweise die einfache Kopienzahlbestimmung als Marker ungeeignet macht.