

Sebastian Köhrer
Dr. med.

Charakterisierung von Zentrosomenaberrationen in menschlichen Plasmazellen

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) / Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alwin Krämer

Zentrosomenaberrationen sind ein häufiges Merkmal maligne entarteter Zellen und induzieren chromosomale Instabilität in Tumoren. Ihr genauer Ursprung und ihr Beitrag zu Tumorentstehung und -progression in primären Zellen ist bisher jedoch nur unzureichend verstanden.

Ziel dieser Arbeit war, den Ursprung und den Einfluss von Zentrosomenaberrationen auf die maligne Progression besser zu verstehen. Plasmazellerkrankungen, die sich durch ein hohes Maß chromosomaler Instabilität bereits in frühen Krankheitsstadien auszeichnen, dienten als Modellsystem, da man das Stadium dieser Erkrankungen klinisch und laborchemisch eindeutig festlegen kann. Erstmals wurden primäre Zellen aus dem Knochenmark von Patient*innen mit Plasmazellerkrankungen sowie von gesunden Spender*innen untersucht. Hierfür wurde ein semiautomatisiertes Hochdurchsatzverfahren entwickelt, das die Charakterisierung signifikant großer Mengen von Zentrosomenaberrationen mittels Elektronentomographie in primären Tumorzellen ermöglicht. Mithilfe des Verfahrens wurden insgesamt 48.672 Zellen elektronenmikroskopisch untersucht und volumenelektronische Daten von 2108 Zentriolen in 1439 Zellen generiert und ausgewertet. Die Analysen wurden durch immunfluoreszenzmikroskopische Experimente und die Auswertung klinischer Parameter von Patient*innen mit malignen Plasmazellerkrankungen ergänzt.

Entgegen der Erwartung, dass Zentrosomenaberrationen beim Fortschreiten der Erkrankung zunehmen würden, konnte gezeigt werden, dass strukturelle Zentrosomenaberrationen in Plasmazellen gesunder Spender*innen häufig sind. Der Anteil überlanger und strukturell aberranter Zentrosomen stieg in dieser Gruppe mit dem Alter der Proband*innen. Je fortgeschrittener die Erkrankung, desto geringer war der Anteil überlanger Zentriolen und beim Multiplen Myelom zeigte die Gruppe von Patient*innen, deren Plasmazellen einen hohen Anteil überlanger Zentriolen aufwies, ein signifikant besseres Überleben. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass

die maligne entarteten Plasmazellen der Patient*innen mit hohem Anteil überlanger Zentriolen eine signifikant niedrigere Proliferationsaktivität zeigten. Darüber hinaus wiesen diese Patient*innen klinische Merkmale auf, die für eine weniger aggressive Verlaufsform des Multiplen Myeloms sprachen.

Zentrosomenaberrationen scheinen somit möglicherweise früh in der Entstehung von Plasmazellerkrankungen als Treiber der Onkogenese zu dienen und die Entwicklung von Aneuploidie zu fördern. Die gezeigten deskriptiven und korrelativen Daten sollten nun mit weiteren Experimenten untermauert werden, um die zugrundeliegenden zellbiologischen Mechanismen weiter zu ergründen.