

Lars Bullinger

Dr. med.

Nachweis von Deletionen der Chromosomen-Banden 6q21 und 6q27 bei chronisch lymphatischen B-Zell Leukämien mit Hilfe der Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung: Inzidenz und Korrelation mit klinischen Parametern

Geboren am 20.09.1971 in Heilbronn

Reifeprüfung am 11.06.1991 in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 1998/99

Physikum am 07.09.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Houston/Texas, Durham/North Carolina und Heidelberg

Staatsexamen am 17.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Mit der Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) wurde in den letzten Jahren eine einfache und sensitive Methode zur zytogenetischen Untersuchung von Interphase-Zellen (sog. Interphase-Zytogenetik) entwickelt. Durch den Einsatz genomischer DNA-Sonden ist es möglich geworden, sowohl numerische als auch strukturelle Chromosomen-Aberrationen auch bei Neoplasien mit geringer Proliferationsrate, wie der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell Typ (B-CLL) nachzuweisen. Erste FISH-Studien bei der B-CLL haben gezeigt, daß die Inzidenz spezifischer chromosomaler Veränderungen höher ist als man bisher aufgrund der Daten der konventionellen chromosomalen Bänderungsanalysen annahm. Zu den rekurrenten Chromosomen-Veränderungen bei lymphoproliferativen Erkrankungen zählen Deletionen des langen Armes von Chromosom 6 (6q).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mit Hilfe der Interphase-Zytogenetik die Inzidenz von Deletionen des langen Armes von Chromosom 6 bei Patienten mit B-CLL zu ermitteln. Es wurden 219 B-CLL Patienten mit zwei YAC-Klonen, die in den kritischen Regionen 6q21 und 6q27 kartieren, untersucht. Bei 19 der 219 Patienten (8.7%) konnte eine 6q-Deletion diagnostiziert werden. In allen 19 Fällen war die proximale Region 6q21 deletiert, während

nur bei 8 Patienten auch eine 6q27-Deletion vorlag. In dieser ersten und bisher einzigen großen FISH-Untersuchung in Bezug auf chromosomale Veränderungen des langen Armes von Chromosom 6 bei der B-CLL ist die Inzidenz von 6q-Deletionen mit ca. 9% somit höher als in den vergleichbaren konventionellen zytogenetischen Studien. Von diesen chromosomalen Aberrationen ist bevorzugt die Region 6q21-q23 betroffen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die klinischen Parameter der 19 Patienten mit und die der 200 Patienten ohne 6q-Deletion korreliert. In der univariaten Analyse zeigte sich, daß bei 6q-deletierten Patienten die Inzidenz einer abdominalen Lymphadenopathie signifikant erhöht war (78.9% versus 57.0%, $p=0.03$). Zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Patientengruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. 6q-Deletionen gehen folglich mit einer erhöhten Tumormasse einher, sind jedoch nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Ziel zukünftiger Untersuchungen wird es sein, die Krankheits-relevanten Gene in den kritischen Regionen der Deletionen zu identifizieren. Dies wird zum einen noch exaktere Korrelationen des Genotyps mit dem klinischen Phänotyp der B-CLL erlauben, zum anderen Einblicke in die Physiologie und Pathophysiologie des B-Lymphozyten und der B-Zell Lymphome ermöglichen.