

Elke Leupolt
Dr. med.

Nachweis von Deletionen des Markers *D13S25* und des Tumorsuppressorgens *RBI* bei der chronisch lymphatischen Leukämie mit Hilfe der Fluoreszenz in-situ Hybridisierung und Definition einer kleinsten gemeinsam deletierten Region in der Bande 13q14

Geboren am 17.01.1971 in Würzburg
Reifeprüfung am 27.06.1990 in Bamberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1998
Physikum am 29.09.1992 an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar
Klinisches Studium in Homburg/Saar und Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 17.06.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zelltyp (B-CLL), der häufigsten Form der Leukämie in den westlichen Ländern, sind eine Reihe rekurrenter chromosomaler Aberrationen bekannt. Bei der häufigsten strukturellen Veränderung, Deletionen im Chromosom 13, ist in der Mehrzahl der Fälle die Bande 13q14, in welcher das Tumorsuppressorgens *RBI* lokalisiert ist, betroffen. In den letzten Jahren galt das Interesse zunehmend dem etwa 1.6 cM distal des *RBI*-Gens gelegenen Locus *D13S25*, der nicht nur insgesamt häufiger als *RBI*, sondern bei einem hohen Anteil der B-CLL-Tumoren auch biallelisch deletiert ist. Im Bereich dieses Markers wird daher ein für die B-CLL bedeutendes Tumorsuppressorgen vermutet.

Ziel der Arbeit war es, die Inzidenz von Deletionen des Markers *D13S25* zu ermitteln und die Ergebnisse den Daten aus vorhergegangenen Untersuchungen mit einer *RBI*-spezifischen DNA-Sonde gegenüberzustellen. Anschließend wurde versucht, anhand von 15 B-CLL-Tumoren, die mono- oder biallelische Deletion entweder nur des *RBI*-Gens oder nur des Markers *D13S25* aufwiesen, mit einem Sonden-Set in der Bande 13q14 eine kleinste gemeinsam deletierte Region zu definieren. Für die Analyse wurde die Methode der Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) eingesetzt, eine sensitive Methode, die es erlaubt, zytogenetische Analysen auch an Interphasezellen durchzuführen.

Im ersten Teil der Arbeit wurden 223 Patienten mit B-CLL mittels FISH auf Verluste des Markers *D13S25* hin untersucht. Dazu wurden die beiden Cosmid-Klone ICRFc108I155 und ICRFc108L2145 zur DNA-Sonde c13S25 kombiniert. Bei 111 der 223 Patienten (49,8%) konnten Deletionen des Locus *D13S25* nachgewiesen werden, bei 29 Patienten (13,0%) war der Verlust biallelisch.

Diese Daten wurden Ergebnissen von FISH-Experimenten mit einer *RBI*-spezifischen DNA-Sonde gegenübergestellt. Bei 68 Patienten (30,5%) mit einer mono- oder biallelischen *D13S25*-Deletion waren keine *RBI*-Deletionen, bei sechs Patienten mit biallelischem Verlust des Markers *D13S25* war nur eine monoallelische *RBI*-Deletion festgestellt worden. Bei zwei Patienten mit einer monoallelischen *RBI*-Deletion, fand sich dagegen mit der c13S25-Sonde kein genetischer Verlust. Diese Daten zeigen, daß ein Tumorsuppressorgen von potentieller pathogenetischer Bedeutung für die B-CLL zwischen dem *RBI*-Gen und dem Marker *D13S25* zu suchen ist.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden mit einem Sonden-Set zwischen *RBI* und *D13S25*, das die Marker *D13S118*, *D13S165*, *D13S273*, *D13S319/272* und *D13S31* enthält, 15 Patienten untersucht, die mono- oder biallelische Deletionen entweder nur des Markers

D13S25 oder nur des *RBI*-Gens aufwiesen. Es fand sich ein kleinster gemeinsam deletierter Bereich zwischen den Markern *D13S273* und *D13S319/272*. Nach den Daten der Arbeit ist ein für die Pathogenese der B-CLL bedeutsames Tumorsuppressorgen in der Bande 13q14 in dieser Region zu vermuten.