

Frau Em.o. Univ. Prof. Dr. Christa Fonatsch

„Meine“ Geschichte der Tumorcytogenetik

Als Humangenetikerin an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) in den 70er Jahren war ich mit angeborenen genetischen Defekten, vor allem Chromosomenanomalien, befasst. Diese, in allen Zellen eines Patienten nachweisbaren, chromosomalen Veränderungen liegen spezifischen Krankheitsbildern zugrunde. Bekanntestes Beispiel ist die Trisomie 21 bei Down-Syndrom. Die Begegnung mit Volker Diehl, der damals an der MHH seine ersten Hodgkin(HD)-Zelllinien etablierte, erweckte mein Interesse an erworbenen, auf einen bestimmten Zelltyp beschränkte Chromosomenanomalien. Obwohl in den HD-Zelllinien keine übereinstimmenden chromosomalen Marker identifizierbar waren, fiel die Involvierung bestimmter Chromosomenregionen in Aberrationen bei allen Zelllinien auf. Bald galt mein und das Interesse meiner Mitarbeiter auch den chromosomalen Veränderungen bei Leukämien, wie der chronisch myeloischen Leukämie, den akuten Leukämien und den myelodysplastischen Syndromen (MDS). Ein Ziel unserer Analysen war die Aufdeckung neuer spezifischer cytogenetischer Anomalien, die von diagnostischer und ev auch prognostischer Relevanz sein könnten. Ferner untersuchten wir zusätzliche, sekundäre Aberrationen, die zur klonalen (Karyotyp-)Evolution führen, und für den Krankheitsverlauf von Bedeutung sind. Die Entwicklung molekulargenetischer Techniken später die Identifizierung und Charakterisierung der von Chromosomenaberrationen betroffenen Gene, eine Thematik, der wir uns bei der molekularen Entschlüsselung spezifischer Chromosomenaberrationen bei der akuten myeloischen Leukämie widmeten. Schon bei den HD-Zelllinien war die Instabilität ihres Genoms aufgefallen. Dieses Phänomen der genomischen Instabilität, also der 'sporadischen'



strukturellen und numerischen Chromosomen-Anomalien, trat auch in Primärmaterial, z.B. Knochenmark und/oder peripherem Blut von Leukämie- und MDS-Patienten auf. Als eine Folge erhöhter genomischer Instabilität kann auch die Amplifizierung von Genen gewertet werden, die sich in Leukämie- und MDS-Zellen als Markerchromosomen, z.B. als Ringchromosomen, manifestiert. Häufig sind davon die Gene MLL und RUNX1, aber auch sie umgebende Sequenzen betroffen. Neben den erworbenen spezifischen Chromosomenanomalien und den sie auslösenden Agentien und Mechanismen interessierten mich stets auch angeborene Chromosomenanomalien und Gendefekte, die eine erhöhte Disposition zu Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren mit sich bringen. Diesem Themenkomplex war die Untersuchung der Rolle genetischer Varianten, Polymorphismen, z.B. von Genen, die in die Detoxifikation oder die DNA-Reparatur involviert sind, zuzuordnen. Bei der chronisch lymphatischen Leukämie scheinen solche Polymorphismen einen Faktor der multifaktoriellen Genese darzustellen. Alle meine in Hannover, Lübeck und Wien durchgeführten Studien wären ohne die enge und stets Freude bringende Kooperation mit den Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik nicht möglich gewesen und dafür danke ich ihnen herzlich!