Arbeitsbericht der Arbeitsgemeinschaft Hämatopathologie

Die diesjährige Sitzung der Arbeitsgemeinschaft (AG) Hämatopathologie fand viele Interessenten. Erfreulicherweise waren im Auditorium auffallend viele jüngere Kolleginnen und Kollegen vertreten, wobei auch in dieser Sitzung mittlerweile Kolleginnen die Mehrheit bilden. Von den angemeldeten Beiträgen zur Thematik konnten bei gedrängtem Programm 22 Beiträge vorgetragen werden.

Traditionell begann das Programm mit neuen Forschungsergebnissen aus dem Formenkreis der myeloischen Dys- und Neoplasien:

Römermann et al. (Hannover) berichteten über den Methylierungsstatus der bei akuter myeloischer Leukämie (AML) bekanntermaßen methylierten Gene *KLF-5*, *KLF-11* und *MAFB* im Knochenmark bei 127 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) und bei normalen Kontrollpersonen. *KLF-11* und *MAFB* waren bei 30–40% der MDS-Patienten hypermethyliert, *KLF-5* deutlich seltener. *KLF-11* war allerdings auch bei vielen Kontrollen stark methyliert. Es muss diesem Phänomen somit nicht nur qualitativ, sondern quantitativ nachgegangen werden, um die Bedeutung dieser epigenetischen Genregulation besser zu verstehen.

Römermann et al. (Hannover) stellten sodann vor, dass die mikroRNA *hsa-mir-233* in Hochrisiko-MDS und sekundären Leukämien deutlich erhöht im Knochenmark vorliegt. Dieser neue Befund kontrastiert zu publizierten Ergebnissen anderer Gruppen, die eine Heraufregulation von *hsa-mir-233* im Rahmen der *In-vitro*-Differenzierung myeloischer Zellen gesehen haben.

Theophiel et al. (Hannover) stellten eine Methode vor, wie es ihnen gelungen ist, aus formalinfixiertem Paraffinmaterial RNA zu isolieren und die Expressionshöhen von 384 mikroRNAs zu quantifizieren.

Bock et al. (Hannover) zeigten Ergebnisse einer Untersuchung von „bone morphogenic proteins“ (BMPs) bei primärer Myelofibrose. Transkripte für BMP-1, -6 und -7 sowie für den BMP-Rezeptor erwiesen sich dabei als erhöht, wobei die Hauptquelle für BMP-1 die Stromazellen und Megakaryozyten waren. Die Heraufregulierung dieser Proteine konnte in Fibroblastenkulturen durch Behandlung mit TFG- β 1 und bFGF induziert werden, was die Bedeutung dieser Wachstumsfaktoren bei der Fibrogenese illustriert.

Sotlar et al. (München) stellten vor, dass die *KIT*-D816V-Mutation in der AML in hohem Maße mit systemischer Mastozytose einhergeht. Dabei tragen nicht nur die Mastzellen, sondern auch die AML-Blasten diese Mutation.

Weiter im Programm ging es mit Lymphomen:

Bernd et al. (Lübeck) stellten eine TMA-Studie vor, die an Tumormaterial aus 414 Patienten einer prospektiven Studie hochmaligner B-Zell-Lymphome (DSHNHL) multizentrisch durchgeführt wurde. Dabei konnten in einer multivariaten Analyse neue prognostische Immunmarker gefunden werden, die ein günstiges Gesamtüberleben vorhersagen: das Vorhandensein CD23-positiver dendritischer Netzwerke, klonale Leichtketten synthese und HLA-DR-Expression. Außerdem verliefen Lymphome mit zentroblastischer (CB)

Morphologie günstiger als solche mit immunoblastischer (IB) Morphologie.

Laimer et al. (Wien) wiesen in großzelligen, anaplastischen Lymphomen nach, dass JunB durch das Fusionsprotein NPM-ALK über den PI3K/mTor-Signalweg reguliert wird. Anhand von murinen Knock-out-Modellen konnten sie zeigen, dass JunB und cJun bei der Lymphomgenese eine erheblich tumorpromovierende Rolle zukommt.

Höller et al. (Basel) kamen nach immunhistologischen Analysen von 514 Lymphomen zu dem Schluss, dass der Jak2/STAT-Signalweg onkogen relevant sei, und zwar (wie auch von anderen gezeigt) im Hodgkin-Lymphom (s. auch unten) und im primär mediastinalen B-Zell-Lymphom, aber auch, wie erstmals gezeigt, beim angioimmunoblastischen und einigen anderen peripheren T-Zell-Lymphomen. Den funktionellen Beleg dafür konnten sie aber (noch) nicht liefern.

Leich et al. (Würzburg) wiesen aufwendig nach, dass t(14;18)-negative folliculäre Lymphome (FL) im Hinblick auf ihr Genexpressionsprofil und sekundäre genetische Alterationen von den klassischen t(14;18)-positiven FL different sind; z.B. hatten diese gelegentlich einen Zugewinn auf 18q und exprimierten GCB-Marker, während jene höhere Transkriptionslevel für Zellzyklus- und NF- κ B-Zielgene hatten.

Katzenberger et al. (Würzburg) präsentierten eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridierungs- (FISH-)Analyse an 223 Mantelzell-lymphomen (MCL). Dabei hatten die MCL mit komplexen Karyotypen eine höhere Proliferationsrate. Eine hierarchische

Cluster-Analyse führte zu 4 Subtypen des MCL, wobei einer einen besonders indolenten Verlauf aufwies.

Hartmann et al. (Würzburg) hatten einen SNP-Array eingesetzt, um Kopienanzahlen und uniparentale Disomie bei MCL festzustellen. Dabei bestätigte sich wieder einmal, dass diese Methode der klassischen komparativen genomischen Hybridisierung (CGH) überlegen ist, da sie sensitiver genomische Zugewinne und Verluste detektiert. Zudem konnten kopienneutrale LOH („loss of heterozygosity“) gefunden werden, was als uniparentale Disomie zu deuten ist.

Jin und Klapper (Kiel) zeigten immunhistologisch, dass die follikulären dendritischen Zellen reaktiver Keimzentren mehr CD54, CD35 und CD23 exprimieren als die follikulären dendritischen Zellen in follikulären Lymphomen.

Koch et al. (Kiel) stellten an einem Kollektiv follikulärer Lymphome aus einer der prospektiven Studien zu dieser Erkrankung vor, dass nicht der WHO-Grad, sondern das Ausmaß der Sklerose ein prognostisch relevanter Faktor ist, in dem Sinne, dass die Sklerose ein ungünstiges Kriterium ist.

Slotta-Huspania et al. (München) präsentierten Daten, die den Schluss zulassen, dass die 3'UTR-defiziente Cyclin D1-mRNA für die hohen Cyclin D1-mRNA-Spiegel in MCL-Zellen verantwortlich ist.

Röhle et al. (Lübeck) präsentierten ihre Daten über mikroRNA-Expressionsprofile bei diffusen großzelligen und bei follikulären Lymphomen und konnten zeigen, dass sich diese als neue Biomarker eignen. Ihre Methode funktioniert sogar an formalinfixiertem Routine-Paraffinmaterial.

Stöcklein et al. (Würzburg) lieferten eine detaillierte Kartierung der Verlustregion auf 17p, die manche diffus großzellige B-Zell-Lymphome aufweisen und präsentierten neben dem allbekannten p53-Gen HIC1 als neues Tumorsuppressorkandidatengenen. Verlaufsdaten suggerieren, dass der kombinierte Verlust beider Gene mit ungünstigem klinischen Verlauf assoziiert sein könnte.

Andrulis et al. (Würzburg) fanden eine Assoziation von PRDM1/Blimp1-Expression mit einer Herabregulation von BCL6 und PAX5 in einer Untergruppe von dif-

fus großzelligen B-Zell-Lymphomen. Dieser Phänotyp war nicht mit einer plasmoblastischen Differenzierung vergesellschaftet.

Shiozawa et al. (Berlin) stellten eine eindrucksvolle Fallsammlung aus dem Berliner Hodgkin-Lymphom- (HL-)Register vor, nämlich 28 Fälle, bei denen die Hodgkin-Zellen ungewöhnlich klein und kaum als Hodgkin-Zellen zu identifizieren waren. Sie sprachen von einer „small cell variant“ des Hodgkin-Lymphoms. Diese sei aber nur dann zu diagnostizieren, wenn keine Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen üblicher Morphologie und Größe vorkämen. Ob es sich bei dieser Variante des HL um eine auch klinisch besondere Subgruppe handelt, konnte nicht bestimmt werden.

Renné et al. (Frankfurt) untersuchten HL-Zelllinien und fanden heraus, dass bei diesen Zellen ein tonisches autokrines Wachstumssignal über NGFβ/TRKA existiert, das bilanziell ein Überlebensvorteil bedeutet.

Wegener et al. (Ulm) konnten an der neu etablierten HL-Zelllinie U-HO1, die eine funktionelle PTPN1-(=PTP1B, protein tyrosine phosphatase 1-)Defizienz hat, zeigen, dass die Rekonstitution dieser Phosphatase bei dieser Zelllinie zur Ausprägung von Sternberg-Reed-Zell-ähnlichen Riesenzellen und zur vermehrten Apoptose führt. Somit verhindert die konstitutive Defizienz von PTPN1 die Seneszenz der neoplastischen Zellen.

Hummel et al. (Berlin) führten DNA-Demethylierungs- und Histondeazetylierungsexperimente an HL-Zelllinien und B-NHL-Linien durch. Dabei ergab sich bei den B-NHL-Linien ein Verlust der B-Zell-Identität ähnlich dem der Hodgkin-Zellen, während HL-Zellen keine Reversion in den B-Zell-Phänotyp zeigten.

Mottock et al. (Frankfurt) konnten beitragen, dass die bei cHL und dem mediastinalen B-Zell-Lymphom schon beschriebenen Mutationen im SOCS1-Gen auch in den neoplastischen Zellen des lymphozytenprädominanten HL vorkommen, wobei die Autoren vermuten, dass diese im Zuge der somatischen Hypermutation entstanden sein könnten.

Insgesamt war dieses wissenschaftliche Programm, wie die abschließende Generaldiskussion unter den AG-Teilnehmern

ergab, von durchweg hohem Niveau und zeigte die Vitalität der hämatopathologischen Forschung im deutschsprachigen Raum und deren internationale Wettbewerbsfähigkeit.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Möller

Institut für Pathologie und Rechtsmedizin Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm
peter.moeller@uniklinik-ulm.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.