

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, maligne Lymphome, die seit 1990 bei 16 SIV-infizierten Rhesusaffen des DPZ aufgetreten waren, retrospektiv histologisch und immunhistochemisch zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den immunhistochemischen Nachweis der Expressionsprodukte bestimmter in die Tumorgenese und den Zellzyklus involvierter zellulärer und viraler Gene gelegt. Zusammen mit den klinischen Daten, den histologischen und immunophänotypischen Befunden sowie den mit der TUNEL-Methode erhobenen Apoptoseindices wurde eine umfassende Charakterisierung der nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation eingeteilten Entitäten vorgenommen. Die Ergebnisse wurden mit den aus der Literatur bekannten Daten von anderen SIV-assoziierten Lymphomen und HIV-assoziierten Lymphomen des Menschen verglichen.

Als wesentliche Ergebnisse lassen sich folgende Aussagen treffen:

1. Im Rahmen von experimentellen SIV-Infektionen traten maligne Lymphome in der Regel nach vorangegangener Lymphadenopathie 7 bis 26 Monate *p. i.* im Stadium der Immundefizienz auf.
2. Sie lagen meistens multizentrisch extranodal vor, und zwar bevorzugt in Gastrointestinaltrakt, Nieren und periokulärem Gewebe. Daneben waren auch hervorzuhebende Lokalisationen wie ZNS, Nasenhöhlen und Herz betroffen.
3. Sie ließen sich nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation in 11 zentroblastische Lymphome, 3 immunoblastische Lymphome, ein Burkitt-ähnliches Lymphom und ein Immunozytom einteilen.
4. Mit Antikörpern gegen CD20 ließ sich die B-Zellherkunft der Tumorzellen nachweisen, wobei in einem Teil der Fälle immunhistochemisch Hinweise für eine Monoklonalität festgestellt werden konnten.
5. SIV-Antigen war in den Tumorzellen nicht nachweisbar. Eine Infektion mit RHEBV lag in 94 % der Fälle vor.
6. Die Expression von Bcl2, c-Myc, P21 und P53 in den Lymphomzellen war ein häufiges Ereignis, Bcl6 hingegen konnte nur im Burkitt-ähnlichen Lymphom dargestellt werden. Die Expressionen dieser Genprodukte, die eine Rolle bei der Pathogenese und Progression der HIV-assoziierten Lymphome des Menschen spielen, reflektieren möglicherweise genetische

oder epigenetische Mechanismen, die eine Bedeutung für die Lymphomgenese bei den SIV-infizierten Rhesusaffen haben könnten.

7. Ein Zusammenhang zwischen den beschriebenen Genprodukten und den Apoptoseindices ergab sich tendenziell nur für die Expression von Bcl2.

Weiterführende molekularpathologische Untersuchungen sind notwendig, um die zugrundeliegenden genetischen Mechanismen der Pathogenese der SIV-assoziierten Non-Hodgkin Lymphome zu identifizieren.

Obwohl im Vergleich zu den HIV-assoziierten Non-Hodgkin Lymphomen des Menschen Unterschiede in bezug zur Inzidenz der EBV-Infektion, Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Entitäten und Frequenz der Expression proliferationsassoziierter Gene bestehen, überwiegen die Gemeinsamkeiten. Somit stellt dieses Primatenmodell ein gut geeignetes Tiermodell für Studien der Pathogenese von AIDS-assoziierten Lymphomen dar.

SUMMARY

Konstanze Julia Kahnt (2000)

SIV-associated lymphomas in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)

This study aimed to carry out a retrospective histological and immunohistochemical analysis of malignant lymphomas that occurred from 1990 in 16 SIV-infected rhesus monkeys at the German Primate Centre in Göttingen. It particularly focused on providing immunohistochemical evidence of expression products of specific cellular and viral genes involved in tumor genesis and the cell cycle. Entities were assigned to categories according to the updated Kiel-classification and were comprehensively characterized on the basis of clinical data, histologic and immunophenotypic results and the apoptotic indices compiled with the TUNEL method. Results were compared to data from the literature on SIV-associated lymphomas and human HIV-associated lymphomas.

The following results were obtained:

1. During experimental SIV-infection malignant lymphomas generally occurred after previous lymphadenopathy 7 to 26 months *p. i.* during advanced immunosuppression.
2. They mostly occurred multilocally extranodularly, with preferred localization in the gastrointestinal tract, the kidneys and periocular tissues. Other localizations affected were the CNS, the heart and the nasal cavity.
3. According to the updated Kiel-classification they could be classified as 11 centroblastic lymphomas, 3 immunoblastic lymphomas, one Burkitt-like lymphoma and one immunocytoma.
4. Using antibodies to CD20, the B-cell origin of tumor cells could be demonstrated. A fraction of cases provided immunohistochemical evidence for monoclonality.
5. SIV-antigen could not be demonstrated in the tumor cells. An infection with RhEBV was present in 94 % of the cases.
6. Tumor cells frequently revealed expression of Bcl2, c-Myc, P21 and P53, whereas Bcl6 could only be demonstrated in the Burkitt-like lymphoma. This

provides evidence that the expressions of these gene products, which play a role in pathogenesis and progression of HIV-associated lymphomas, may be a reflection of genetic or epigenetic events with a potential pathogenic significance for lymphomas in SIV-infected rhesus monkeys.

7. A tentative relationship between the described gene products and the apoptotic indices was established for the expression of Bcl2.

Further molecularpathological investigations are necessary to identify the underlying genetic mechanisms of SIV-associated non-Hodgkin's lymphoma pathogenesis.

Although differences were noted to human HIV-associated non-Hodgkin's lymphomas with respect to incidence of EBV-infection, occurrence of individual entities and frequency of expression of genes associated with proliferation, these were outweighed by commonalties. The present primate model therefore represents a suitable animal model for studying the pathogenesis of AIDS-associated lymphomas.