

Kathrin Marianne Kullmann  
Dr. med.

## **Untersuchungen zum Einfluss von DNMT1 genetischen Polymorphismen auf das Risiko an Brustkrebs zu erkranken in der zentraleuropäischen Bevölkerung**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Mahlknecht

Die DNA-Methylierung der CpG-Inseln in der Promotorregion von Genen ist ein epigenetischer Prozess, der eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Krebs spielt und von DNA-Methyltransferasen (DNMTs) vermittelt wird.

In Krebszellen wurde eine globale Hypomethylierung des gesamten Genes und eine regionale Hypermethylierung der CpG-Inseln beschrieben. Vier Formen der DNMTs konnten ausfindig gemacht werden: DNMT1, DNMT2 (TRDMT1), DNMT3A und DNMT3B. DNMT1 bildet einen Komplex mit der DNA-Replikationsgabel und bindet während der Replikation Methylgruppen an hemimethylierte DNA. Obwohl DNMT2 den katalytischen Mechanismus der DNA-Methyltransferasen verwendet, methyliert dieses Enzym nur RNA. DNMT3A und DNMT3B methylieren im Anschluss an die Replikation die unmethylierte DNA. Somit sind diese beiden Enzyme hauptsächlich in die *de novo* Methylierung involviert. In Bezug auf das Mammakarzinom ist das Wissen über den klinischen und biologischen Stellenwert dieser Gene jedoch eher gering.

In dieser Arbeit wurden fünf verschiedene SNPs (Einzelnukleotidpolymorphismen) in Hinblick auf eine mögliche Assoziation mit einer genetischen Prädisposition für ein Mammakarzinom analysiert.

Es wurden insgesamt 221 Brustkrebspatientinnen und 221 gesunde Frauen, die als Kontrollgruppe dienten, mit Hilfe von fünf allelspezifischen, doppelt fluoreszenz-markierten Real-time Polymerasenkettenreaktion (RT-PCR) Assays genotypisiert. Alle Frauen gehören der kaukasischen Bevölkerung an. Für die Analysen wurden fünf SNPs verwendet: Ein SNP im DNMT1-Gen und jeweils zwei SNPs im DNMT3A- und DNMT3B-Gen. Die Ergebnisse der Genotypisierung wurden mit Hilfe des  $\chi^2$ -Test und des exakten Test nach Fisher statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse der SNP-Analyse der Patientengruppe wurde mit klinischen Parametern wie Alter, Diagnose, Histologie, TNM-Stadium, Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status, Her2-Status, Ansprechen auf Chemotherapie und

Überleben verglichen. Ebenso wurden die Ergebnisse der Patientengruppe mit denjenigen der Kontrollgruppe verglichen.

Statistisch signifikante Ergebnisse zeigten sich lediglich bei Korrelation eines SNPs im DNMT1-Gen zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe.

Insgesamt wurden fünf Genloci im DNMT1-, DNMT3A- und DNMT3B-Gen untersucht. Statistische Signifikanz ( $p = 0,030$ ) wurde bei einem SNP im DNMT1-Gen (A201G, rs2228612) erzielt: Sechs Frauen aus der Kontrollgruppe hatten einen gg-homozygoten Genotyp. Dieser Genotyp entspricht der Variante. In der Brustkrebsgruppe hingegen gibt es jedoch niemanden mit dieser Mutation.

Dies führt letztendlich zu der Aussage, dass Frauen mit einem DNMT1-SNP (A201G, rs2228612) gg-homozygoten Genotyp (Variante) im Vergleich zu Frauen mit heterozygotem Genotyp oder Wildtyp, ein geringeres Risiko haben Brustkrebs zu entwickeln. Veränderungen im DNMT1-Gen wurden bis jetzt noch nie in Assoziation mit Krebs in der kaukasischen Bevölkerung beschrieben.