

Ben Waldau

Dr. med.

Genstruktur des Tumorsuppressorkandidatengens KIAA0732 und Mutationsanalysen in sporadischen Brusttumoren

Geboren am 30.10.1975

Reifeprüfung am 23.06.1995

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis SS 2002

Physikum am 19.03.1998 an der Universität Düsseldorf

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. A. Poustka

Es gibt starke Hinweise darauf, dass die Region 17p13.3 ein Tumorsuppressorgen enthält.

Hoff et al. und Phillips et al. beschreiben eine kleinste gemeinsame Verlustregion in Brusttumoren bzw. Ovarialtumoren zwischen den Markern D17S5 und D17S28. Hier liegt das 3'-Ende des Gens KIAA0732. Eines der Ziele dieser Arbeit war die vollständige Aufklärung des offenen Leserahmens von KIAA0732 und seine Untersuchung auf Mutationen und Polymorphismen. Des Weiteren wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene ESTs in 17p13.3 hinsichtlich ihrer Expression in Brustgewebe und Brusttumorzelllinien untersucht und LoH-Analysen bei HNO- und Brusttumoren in 17p13.3 als auch 17p11.2 durchgeführt.

Eine differentielle Expression konnte für die ESTs I01534 und I123425 nachgewiesen werden, in der Tumorzelllinie Cal2 war I01534 im Vergleich zum Normalgewebe deutlich herunterreguliert. Mit Hilfe von Northern Blots konnte die Größe des Gens O21678 auf 2,6 Kilobasen geschätzt werden.

Durch die LoH-Analysen konnte gezeigt werden, dass die Region um den Marker D17S5 wahrscheinlich keine Relevanz bei der Pathogenese von Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich hat, da dort im Gegensatz zu der Region 17p11.2 keine Allelverluste nachgewiesen werden konnten.

Mit Hilfe der RACE-Methode wurde der offene Leserahmen von KIAA0732 bis zu seinem Anfang verlängert und beträgt nun 4164 Basenpaare. Das Gen erstreckt sich somit über ein genomisches Intervall von mindestens 179 Kilobasen und besteht aus 16 Exons. Im 5'-UTR des Gens wurden verschiedene Spleißvarianten nachgewiesen.

Bei der Mutationsanalyse wurden sieben Polymorphismen in der kodierenden Sequenz gefunden. Fünf davon befinden sich dicht beieinander innerhalb einer CpG-Insel im ersten Exon. Hier stellt sich die Frage, ob verschiedene Polymorphismen an dieser Stelle das Methylierungsverhalten des Gens in Tumoren beeinflussen.

Drei der Polymorphismen innerhalb der CpG-Insel würden auch im Protein zu einer Änderung der Aminosäuresequenz führen. Am interessantesten für weitere Untersuchungen scheint in diesem Zusammenhang die Variabilität der 787. Base des offenen Leserahmens zu sein, denn hier kommt es in fast der Hälfte der Fälle in Tumoren zu einem Verlust der Lysin-Variante. Nachfolgende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv müssten prüfen, ob die Polymorphismen innerhalb der CpG-Insel einen Einfluss auf die Entstehung von Brustkrebs haben.