

Martyna Joanna Adamowicz
Dr.sc.hum.

Identifizierung neuer onkogene lokalisiert am kurzen Arm von Chromosom 5 in Weichgewebstumoren.

Geboren am 24 März 1976 in Bydgoszcz, Polen
Diplom der Fachrichtung Biotechnologie am 15 September 2000 an der Universität Gdansk.

Promotionsfach: DKFZ
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Stefan Joos

In der vorliegenden Studie wurden 18 Liposarkome (9 pleomorphe und 9 dedifferenzierte), 6 maligne fibröse Histiozytome und 10 maligne periphere Nervenscheidentumoren mittels Matrix-CGH und quantitativer Expressionsanalyse (RQ-PCR) untersucht. In diesen Weichteilsarkomen waren durch frühere Analysen mittels chromosomaler CGH charakteristische numerische Chromosomenveränderungen identifiziert worden. Für die Matrix-CGH Analyse wurde ein Chromosomen-spezifischer DNA-Mikroarray hergestellt, der mehr als 400 BAC Klone umfasste, die fast den gesamten kurzen Arm von Chromosom 5 überspannten. Dadurch konnte die Ausdehnung von distinkten Amplifikationen mit hoher Auflösung bestimmt werden. 4 Regionen innerhalb dieser Region, die in mindestens 2 unterschiedlichen Tumoren gemeinsam amplifiziert waren, wurden identifiziert: die Erste von einer Größe von 0,27 Megabasen, die auf dem chromosomalen Band 5p15.31 lokalisiert ist, eine Zweite von 0,42 Megabasen Ausdehnung auf 5p15.2, die Dritte von 1,41 Megabasen Ausdehnung auf 5p13.3 und die Vierte von 3,1 Megabasen Ausdehnung auf 5p15.33. Innerhalb dieser 4 Konsensusregionen liegen 13 Gene, welche funktionell in molekulare Mechanismen eingebunden sind, die in Tumorzellen häufig dereguliert vorgefunden werden, wie zum Beispiel Apoptose, Zellzyklusregulation, Neusynthese von Telomersequenzen, DNA-Replikation- und Reparatur sowie Zelladhäsion. Zwei Gene, *PDCD6* und *DAP* haben eine proapoptotische Funktion und daher erscheint ihre Relevanz als kritische Zielgene der identifizierten Amplifikationen unwahrscheinlich. Wie erwartet ist der Expressionsgrad dieser Gene, vor allem im Fall von *PDCD6*, sehr gering. *SKP2* und *TERT* haben eine Funktion bei der Zellzykluskontrolle und der *de novo* Synthese von Telomersequenzen. Beide wurden bereits in früheren Arbeiten im Zusammenhang mit der Tumorentstehung beschrieben. Mit Ausnahme von 2 Tumorfällen mit sehr starker Amplifikation des *TERT*-Lokus wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Korrelation zwischen der Genkopienzahl und dem Grad der Genexpression gefunden, was gegen eine onkogene Funktion von *SKP2* und *TERT* in diesem Tumorkollektiv spricht. Die vielversprechendsten Kandidaten-Onkogene sind nach den

Ergebnissen der vorliegenden Studie *IRX2*, *NKD2* und *TRIO*, die funktionell in die Kontrolle von Entwicklungsprozessen sowie Signaltransduktionsprozessen involviert sind. Nach den unterschiedlichen statistischen Verfahren, durch welche die Resultate der Matrix-CGH und der quantitativen RQ-PCR auf eine lineare und nicht-lineare Beziehung hin untersucht wurden, zeigten diese Gene eine signifikante Abhängigkeit zwischen Genkopienzahl und dem Expressionsgrad. *TRIO*, welches für ein Protein mit einer GEF-Domäne (Guanidin Exchange Factor) und einer Thyrosinkinase-Domäne kodiert, zeigte die am stärksten ausgeprägte Korrelation unter allen getesteten Kandidatengenen.

Die in dieser Studie identifizierten potentiellen Onkogene können in zukünftigen Analysen auf ihre genaue funktionelle Rolle bei der Entstehung von Weichteiltumoren untersucht werden. Dies könnte nicht nur zu einer verbesserten Diagnostik dieser Weichteilsarkome führen, sondern einen Weg für neue therapeutische Ansätze aufzeigen, die auf einer gezielten funktionellen Ausschaltung der hier beschriebenen Kandidatengene beruhen.