

Patrick Daniel Hörmann  
Dr. med.

## **Hochauflösende microarraybasierte CGH-Untersuchung primärer Kolonkarzinome – Chromosomale Bruchstellen häufen sich an Orten struktureller Varianten des Genoms**

Geboren am 09.02.1981 in Pforzheim  
Staatsexamen am 04.06.2008 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Institut: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. M. Schwab

Genomische Aberrationen von Chromosom 8 sind charakteristisch für Kolonkarzinome. Sie sind zudem mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen vergesellschaftet und beeinflussen die Krankheitsanfälligkeit. Das war die Veranlassung, eine hochauflösende Analyse der genomischen Imbalancen von Chromosom 8 bei 51 primären Kolonkarzinomen mit einem individuell gefertigten genomischen Microarray basierend auf BAC-Klonen durchzuführen. Es konnte gezeigt werden, dass Chromosom 8 häufige Sequenzgewinne des langen Armes und häufige Deletionen des kurzen Armes aufwies. Der Übergang zu den hinzugewonnenen Bereichen lag dabei nicht unmittelbar im Bereich des Zentromers, sondern in der euchromatischen Region, die dieses umgibt. Überraschenderweise wies die Position der Bruchstellen auf eine Kolo-kalisation mit strukturellen Varianten im menschlichen Erbgut hin. Um diese Orte mit einer höheren Auflösung zu untersuchen und die Analyse auf das gesamte Genom auszuweiten, wurde eine Subgruppe dieser Tumoren (n=32) mit arraybasierter CGH auf einem 185k oligonukleotidbasierten Microarray analysiert.

Diese hochauflösende Analyse des gesamten Genoms bei Kolonkarzinomen bestätigte häufig auftretende und spezifische geringgradige Veränderungen der Kopie-Anzahl der Chromosomen 7, 8, 13, 18 und 20. Zudem konnten zusätzliche, neue Orte genomischer Imbalancen beobachtet werden, wie die Amplifikation einer Region mit mehreren Histongenen auf Chromosom 6p21.1-21.33 und Deletionen auf Chromosom 4q34-35.

Ein systematischer Vergleich von Bereichen mit Veränderungen der Kopie-Anzahl mit zuvor erstellten Genexpressionsprofilen zeigte, dass die hier identifizierten genomischen Imbalancen eine direkte Auswirkung auf das mittlere Genexpressionsniveau dieser Tumoren haben. Es wurde außerdem eine signifikante Assoziation von chromosomalen Bruchstellen mit strukturellen Varianten im menschlichen Genom beobachtet. 41% aller Veränderungen der Kopie-Anzahl traten an Orten von Varianten der Kopie-Anzahl (CNV) auf ( $p < 2,2 \times 10^{-16}$ ). Eine solche Verbindung wurde bisher nicht beschrieben und könnte auf eine noch unterschätzte Plastizität des Genoms von Kolonkarzinomen hinweisen. Zudem könnte diese Assoziation mögliche Mechanismen der Induktion von Chromosomenbrüchen in Krebszellen aufzeigen.