

Haiying Kong  
Dr. sc. hum.

**Dissertation Title: Somatic Mutations in Primary Melanoma Tumors**

Subject / Institution: Molecular Genetic Epidemiology / DKFZ  
Dr. sc. hum. supervisor: Prof. Dr. Rajiv Kumar

Obwohl der fünft- und sechsthäufigste Krebs bei Männern beziehungsweise bei Frauen, zieht das Melanom mit seiner Hartnäckigkeit und der Neigung, nach der Metastasierung eine Arzneimittelresistenz zu erlangen, sowie stetig schnell ansteigender Auftretenshäufigkeit in den vergangenen vier Jahrzehnten zunehmend das Augenmerk von biomedizinischen Forschern auf sich. Die wachsende epidemiologische Bedeutung bedingt die Wichtigkeit, Erkenntnisse über die Melanomtumorigenese zu erlangen, um potenzielle Wirkstoffziele zu ermitteln und Biomarker für die Diagnose und Prognose von Melanomen zu identifizieren. Die schwere Folge der Melanom-Metastasierung gebietet eine recht genaue Abschätzung der Melanom-Metastasierungsgefahr unter primären Melanompatienten.

Unsere Studie zielte in erster Linie auf die Identifizierung von somatischen Treibermutationen bei der Entwicklung eines primären Melanoms basierend auf Exomsequenzdaten von übereinstimmenden Blut- und Tumorproben von primären Melanompatienten ab. Zweitens zielte die Studie auf die Entwicklung einer molekularen Methode zur Schätzung des Melanom-Metastasierungsrisikos ab.

Somatische Mutationen, die Einzelnukleotidvarianten, Kopienzahlvariationen und strukturelle Variationen umfassen, wurden in den Exomsequenzdaten identifiziert und mit ihren genomischen Positionen annotiert. Treibergene in der Melanomentwicklung werden identifiziert, und COSMIC-Mutationssignaturen mit wichtigen Beiträgen zu den Tumorgenomen des primären Melanoms wurden ermittelt. Assoziationsstudien identifizierten Gene, die mit Mutationshäufigkeit, Nicht-Synonym- zu Synonymverhältnis und Transitions- zu Transversionsverhältnis assoziiert sind. Assoziationsstudien mit klinischem Phänotyp identifizierten auch COSMIC-Mutationssignaturen, die mit klinischen Phänotypen assoziiert sind. Teilüberwachte Hauptkomponentenanalyse, Boosting für die Überlebensdatenanalyse und Support Vector Machines wurden genutzt, um Modelle für die Risikovorhersage zu entwickeln und mögliche genetische Treiberereignisse bei der Melanom-Metastasierung zu identifizieren. Risikovorhersagemodelle wurden mit einem Efron-Maß für den Fehler der Überlebensvorhersage bewertet. Limitationen und mangelnde Idealität der Modelle werden für zukünftige Verbesserungen analysiert.