

Yasmeen Niazi

Dr. sc. hum.

Role of genetic variation in chromosomal instability

DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Kari Hemminki

Chromosomale Aberrationen (CA) in PBL (peripheren Blutlymphozyten) sind wichtige Biomarker genotoxischer Exposition und ein Schlüsselmerkmal von Krebs. Unseren Fokus legten wir hierbei auf nicht-spezifische strukturelle CAs, welche mithilfe konventioneller zytogenetischer Methoden detektiert und in CTA (chromatid type aberrations) und CSA (chromosome type aberrations) unterteilt werden können. Diese Unterteilung basiert auf den unterschiedlichen induktionsmechanistischen Faktoren, welche die Aberrationen auslösen. CSAs entstehen in PBL in der Ruhephase G₀ durch Agenzien, welche Doppelstrang-Brüche induzieren. Diese Agenzien schließen ionisierende Strahlung und chemische Klastogene ein, während CTAs durch chemische Agenzien wie Ethylenoxid und UV-Licht induziert werden, welche von der S-Phase-abhängen.

Nicht-spezifische strukturelle CAs wurden lange Zeit als genetisches Hintergrundrauschen angesehen und gegenüber spezifischen klonalen Aberrationen ignoriert. Jedoch machen sie einen Großteil chromosomaler Veränderungen aus und können im Krankheits- wie auch im normalen Zustand beobachtet werden, um die Systemsinstabilität zu messen und somit eine neue Form genetischer Informationen zu liefern, die sogenannte Systemsvererbung. Neue Studien haben CAs zu Genen der DNA-Reparatur, metabolischer Signalwege und großer mitotischer Checkpoints assoziiert.

Das Ziel unserer Arbeit war es, die genetischen Faktoren, welche mit der Auftretensfrequenz von CAs assoziiert sind, in einem breiten und unvoreingenommenen Ansatz zu untersuchen. Dafür wurden zwei Studien entworfen: In der ersten nahmen wir eine GWAS an 576 unterschiedlich exponierten Individuen der Tschechischen Republik und der Slowakei vor und analysierten anschließend die GWAS-Ergebnisse in zwei Replikationskohorten bestehend aus 482 und 1288 Individuen.

In der zweiten Studie wurden zwei verschiedene GWAS durchgeführt. Eine GWAS-Gruppe, die Expositionsgruppe, beinhaltete 607 unterschiedlich exponierte Individuen und Raucher. Die andere Gruppe, die Referenzgruppe, schloss Nicht-Raucher und in erster Linie nicht-exponierte Individuen mit wenigen Ausnahmen ein.