

Abschlussbericht (Kurzfassung)

Ayla Koçak

Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken der Klinik für Chirurgie,
Universität zu Lübeck und Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck
Doktorvater Prof. Dr. Dr. med. Jens K. Habermann

Titel

Identifikation Tumor-assoziiertes Gene bei jungen Patientinnen mit Brustkrebs:

Vielfarben-Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (Multiplex-FISH) für verbesserte Therapieplanung und Prognosestellung

Brustkrebs ist die häufigste Krebsform sowie die bedeutendste Ursache der Sterblichkeit aufgrund bösartiger Gewebeneubildungen bei Frauen weltweit. Globale Unterschiede des Auftretens von Neuerkrankungen können auf die unterschiedliche Zugänglichkeit von Früherkennungsmaßnahmen sowie auf die Exposition von Risikofaktoren wie menopausale Hormontherapie, Übergewicht, ein frühes Einsetzen der Regelblutung und späte Menopause, der Verzicht auf das Stillen sowie Alkoholkonsum zurückgeführt werden. Brustkrebs ist in der Mehrzahl eine Erkrankung der älteren Frau. Nur 5-7% aller betroffenen Frauen in den westlichen Industrienationen entwickeln einen Brustkrebs vor der Vollendung ihres vierzigsten Lebensjahres.

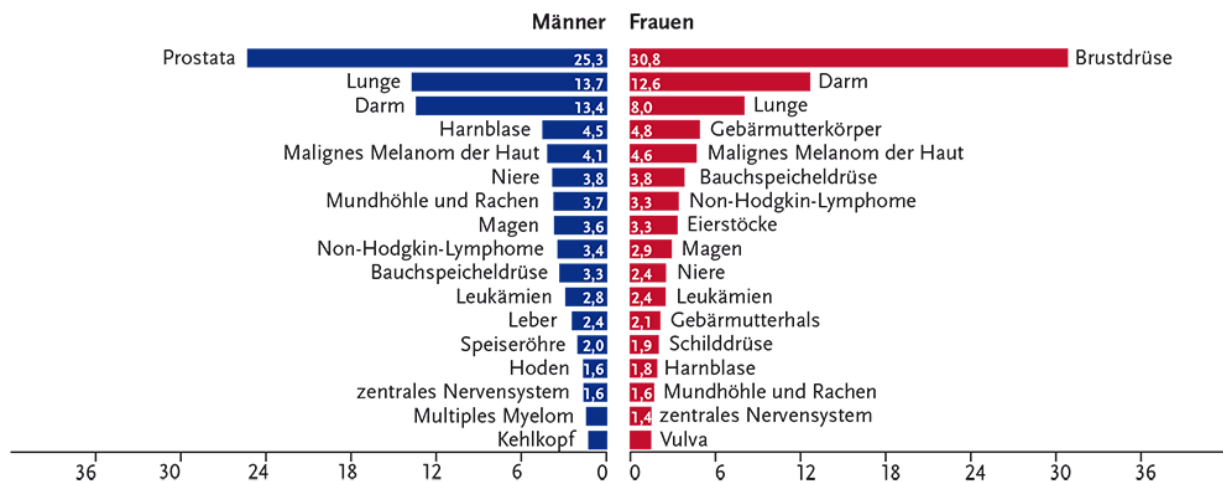


Abbildung 1: Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 – Angaben in Prozent, Quelle: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html

Die Heterogenität der Erkrankung bedingt stark variierende klinische Verläufe. Bereits in frühen Stadien spielen molekulare Veränderungen hinsichtlich des Tumorwachstums sowie der Metastasierungsrate eine bedeutende Rolle. Brustkrebs ist aufgrund der effektiven Therapiemöglichkeiten potenziell heilbar. Um eine Über- bzw. Untertherapie sowie die toxischen Effekte der Chemotherapie zu vermeiden, ist es wichtig, Patientinnen mit gering risikobehafteten Formen von solchen Patientinnen zu differenzieren, die einen aggressiven Tumor mit Rezidivneigung aufweisen.

Die Identifikation von Genen, deren Mutation regelmäßig bei jungen Brustkrebspatientinnen mit schlechter Prognose assoziiert ist, könnte einen Beitrag zur Erstellung individueller Risikoprofile und Therapiepläne leisten und die Auswahl an Patientinnen optimieren, die einer unterstützenden Chemo- oder Radiotherapie bedürfen.

Im Rahmen des vorgestellten Projekts wurden in Kooperation mit Prof. Thomas Ried und Frau Dr. Kerstin Heselmeyer-Haddad am National Cancer Institute (NCI) der National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA, mittels der molekulargenetischen Methode *Vielfarben-Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (Multiplex-FISH)* Analysen an Biopsie-Material von 34 Patientinnen durchgeführt, die zum Diagnosezeitpunkt zwischen 31 und 57 Jahre alt waren. Mittels acht Sonden untersuchten wir Gene, die im Brustkrebs besonders häufig von Abweichungen der Kopienzahl betroffen sind. Dabei handelte es sich um die Onkogene (Gene, die ungebremstes Tumorstwachstum fördern) *COX2*, *MYC*, *HER2*, *CCND1* und *ZNF217* sowie die Tumorsuppressorgene (Gene, die unkontrolliertes Wachstum unterdrücken) *DBC2*, *CDH1* und *TP53*. Im Folgenden soll die *Vielfarben-Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (Multiplex-FISH)* anhand eines Beispiels aus den Ergebnissen des Projekts demonstriert werden:

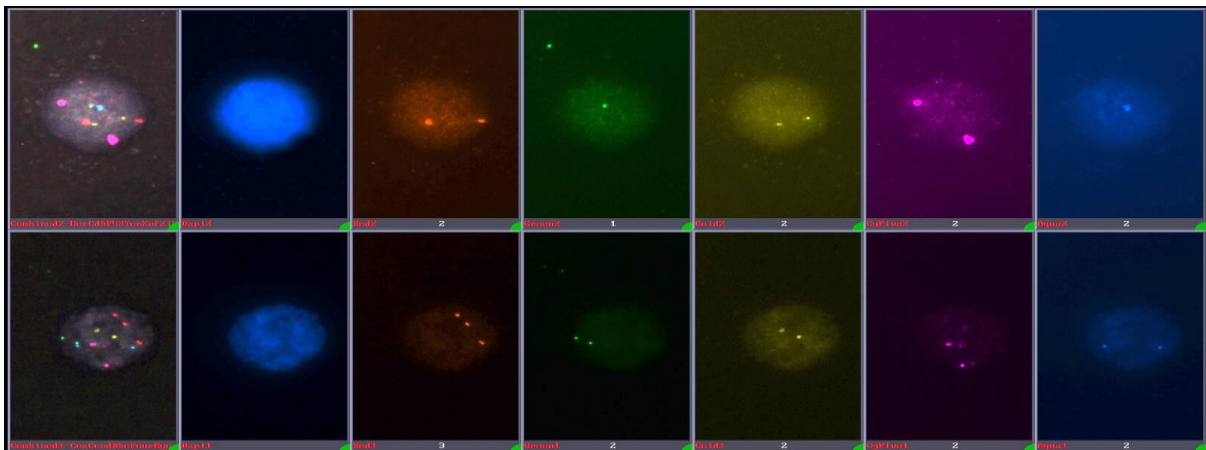


Abbildung 2 zeigt eine exemplarische Aufnahme eines Tumor-Zellkerns nach der Anlagerung der fluoreszenz-markierten Sonden. Die einzelnen Farben bilden hierbei die untersuchten Gene ab. Jede Sonde bindet an die Stellen der DNA der Tumorzelle, an denen die Onkogene und Tumorsuppressorgene liegen. In einer gesunden Zelle sollten genau zwei Kopien eines Gens vorliegen, dementsprechend sollten auch für jedes Onkogen und Tumorsuppressorgen zwei Fluoreszenz-Signale zu sehen sein. In diesem Beispiel ist ein Kopienzugewinn für das Onkogen *COX2* (drei rote Signale in der unteren Reihe) und ein Kopienverlust für das Tumorsuppressorgen *CDH1* (ein grünes Signal in der oberen Reihe) zu sehen.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse unserer Untersuchung, dass das Ausmaß und die Heterogenität der beobachteten Veränderungen mit dem klinischen Verlauf einhergehen und somit die Identifikation dieser Muster ein wichtiges Puzzleteil in der Prognosestellung und Therapieplanung dieser Patientinnen-Gruppe darstellen kann.

Ich danke der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs für ihre großzügige finanzielle und ideelle Unterstützung, die mir die Umsetzung dieses Projektes ermöglicht hat.