



### Stipendiatin

Vor- und Nachname: Ayla Koçak

Geburtsjahr: 1992

Aktueller Lebensort: Lübeck

Universität zu Lübeck



Schulausbildung	Allgemeine Hochschulreife, erworben 2012 (Note: 1,0)
Universitärer Werdegang	Oktober 2012 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck, September 2014 1. Staatsexamen (Note: 2,0), April 2015 Promotionsbeginn bei Prof. Dr. Dr. Jens Habermann, Chirurgische Forschung Universität zu Lübeck
Praktika und Jobs	2010 Hospitation am Städtischen Krankenhaus Kiel (onkologische Station), 2012-2013 Pflegepraktika im Johanniter-Krankenhaus Geesthacht (gynäkologische Station), im Memorial Ataşehir Hospital in Istanbul (Notaufnahme), am Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Hannover (Kinderkardiologie), 2015 Famulatur am MVZ Buntenscamp Geesthacht (Allgemeinmedizin)
Relevante Auszeichnungen, Projekte und Publikationen	Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes seit 2012
Sprachen	Deutsch, Englisch, Türkisch, Französisch
Hobbys und Freizeit	Geigespielen seit dem 5. Lebensjahr; Konzertmeisterin und 1. Vorsitzende des Vorstandes des Universitätsorchester Lübeck, regelmäßiges Mitwirken im Landesjugendorchester Hamburg



## Promotionsprojekt

Titel

**Identifikation Tumor-assoziiertes Gene bei jungen Brustkrebs-Patientinnen mittels Next Generation Sequencing (NGS) und Vielfarben-Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (Multi-FISH) für verbesserte Therapieplanung und Prognosestellung**

Universität zu Lübeck

Betreuer: Professor Jens K. Habermann, M.D., Ph.D.

Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie und Biomaterialbanken

Abteilung für Chirurgie

Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck

Einleitung und aktueller Forschungsstand

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform bei Frauen und aufgrund der Heterogenität in seiner Ausprägung stark variabel. Die Veränderung molekularer Mechanismen wirkt sich auf Tumorwachstum, Verlauf und Metastasierung aus. Die Identifikation von *Biomarkern* (Parameter biologischer Prozesse, wie zum Beispiel Zellen oder Gene, die als Indikatoren für Krankheiten herangezogen werden können) kann dazu beitragen, individuelle Risikoprofile und Therapiepläne zu erstellen. Next Generation Sequencing (NGS) ermöglicht die Analyse einer wachsenden Zahl an Biomarkern. Mithilfe dieser Methode können aus paraffin-fixierten Gewebeproben in einem Reaktionsschritt Millionen von Gensequenzen analysiert werden.

Ziele und Hypothese

Im Rahmen des vorgestellten Projekts sollen mittels NGS Mutationen von 245 brustkrebs-assoziierten Genen untersucht werden, um das Entstehen von Brustkrebs insbesondere bei jungen Frauen zu untersuchen. Die Biopsien entstammen einer Kohorte von 5618 Brustkrebspatientinnen, die zwischen 1986 und 2001 in Stockholm behandelt wurden. Aus dieser Gruppe haben wir 50 Patientinnen mit langer und 50 mit kurzer Überlebenszeit ausgewählt, die eine Vergleichbarkeit bezüglich Alter (28-39 Jahre), neoadjuvanter Chemotherapie, histopathologischer Klassifizierung, Tumor- und Lymphknotenstadium sowie dem Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus aufweisen. Unsere Hypothese ist, dass eine Identifikation von Genen, die regelmäßig bei jungen Brustkrebspatientinnen mit schlechter Prognose mutiert sind, die Erstellung eines individuellen Risikoprofils und geeigneten und auf die Einzelperson zugeschnittenen Therapieplans ermöglichen wird.

Vorbereitung

Die vorbereitende Phase begann im April 2015 an 100 Patientinnenproben, die stichprobenartig aus der Gesamtkohorte ausgewählt wurden. Bei der Auswahl war es wichtig, zunächst junge Patientinnen (Alter von 28 bis 39) herauszusuchen, die sich in ihrer Überlebenszeit unterschieden, obwohl alle anderen klinischen Parameter (z.B. Tumorstadium, Grading, Chemotherapie, etc.) ansonsten vergleichbar zwischen beiden Gruppen waren. Verschiedene DNA-Extraktionsmethoden sowie Gewebeschnitte wurden ausgewählt und bislang an drei Mammakarzinomproben ausgetestet, um die Machbarkeit der geplanten Analysen zu prüfen. Hierbei wurden verschiedene



Extraktionsverfahren an verschiedenen Schnittdicken ausgetestet, um aus möglichst wenig Tumormaterial das Maximum an Quantität und Qualität an DNA extrahieren zu können.

#### Programm und Methoden

Zur Analyse der ausgewählten 245 häufig mutierten Gene werde ich im Labor von Prof. Ried am National Cancer Institute Bethesda das Next Generation Sequencing (NGS) anwenden. Das Ergebnis wird dann mit den klinischen Parametern wie TNM-Stadium, Ansprechbarkeit auf Chemotherapie sowie Überlebensrate korreliert.

#### Zeitplan

Die experimentellen Arbeiten werden etwa 12 Monate in Anspruch nehmen: Zunächst erfolgt in den ersten 6 Monaten im Heimatlabor die DNA-Extraktion sowie die Bestimmung der Quantität und Qualität der in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeprobe (FFPE-Proben). Sollte die DNA in Quantität und Qualität für bestimmte Proben nicht ausreichend sein, würden alternative Proben aus dem Gesamtkollektiv entsprechend in die Studie eingeschlossen werden. In den zweiten 6 Monaten werden im Gastlabor in den USA am National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD (Prof. Dr. Thomas Ried) das Next Generation Sequencing, die MULTI-FISH Analysen und die statistischen Analysen einschließlich der Korrelation zu den klinischen Daten erfolgen. Das Projekt wird mit einer Publikation abgeschlossen werden.

#### Aussicht

Meine Analysen sollen helfen, zukünftig gerade bei jungen Brustkrebspatientinnen eine zielgerichtete Behandlung planen und eine individuelle Prognose stellen zu können. Damit hoffe ich, dazu beizutragen, gerade den jungen Krebspatientinnen eine optimierte Therapie mit besseren Heilungschancen zu ermöglichen.

### **Motivation zum Promotionsthema und dem Stipendium bei der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs**

Krebs – Jeder kennt und fürchtet ihn, jeder hat vielleicht einen Bekannten durch die Folgen der Erkrankung verloren. Die Diagnose erschüttert den Betroffenen und seine Angehörigen. Besonders schmerzhaft ist es aber, wenn dem Erkrankten das ganze Leben noch bevor steht. Ein junger Mensch hat Zukunftspläne und eine Krebsdiagnose lässt plötzlich alle Pläne relativ erscheinen: *Planbar* scheint von nun an nichts mehr zu sein.

Wie funktioniert eine Krebszelle? Wie ist ihre genetische Ausstattung und welches Verhalten ergibt sich daraus? Finden die Forscher Antworten auf diese Fragen, ist der nächste Schritt nicht weit: Die Entwicklung von Therapeutika, die direkt an den krebsassoziierten molekularen Strukturen angreifen können, bevor sie in einen autonomen Status übergehen.



Ich habe mich früh während meiner medizinischen Laufbahn für eine experimentelle Doktorarbeit entschieden. Ich möchte mir während meines Studiums einen Einblick in die medizinische Forschung im Bereich der Onkologie mit eigenständiger Erhebung experimenteller Daten mittels molekularbiologischer Methoden verschaffen. Bereits während der Schulzeit interessierte mich „das Kleine“, Prozesse auf molekularer Ebene. In der Oberstufe habe ich in der Inneren Medizin mit dem Schwerpunkt Onkologie im Städtischen Krankenhaus Kiel hospitiert sowie drei Jahre danach auf der gynäkologischen Station die Arbeit mit Brustkrebs-Patientinnen verfolgen können. Auch wenn die Onkologie sicherlich zu den für den Arzt/Ärztin psychisch belastendsten Fachrichtungen der Medizin gehört, ließen mich seitdem die komplexen Entstehungsmechanismen von Krebs sowie die Arbeit mit den betroffenen Menschen nicht mehr los. Für mich geht das Wissen um die molekularen Ursachen von Krebs sowie eine klinische Tätigkeit Hand in Hand.

Ich möchte mich mithilfe des Stipendiums der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs intensiv mit der Forschung auf dem Gebiet der Krebsforschung auseinandersetzen und zu der Entwicklung neuer Erkenntnisse im Bereich der Krebsentstehung, davon abgeleiteter Therapien und der individuellen Prognosestellung beitragen.

### **Zukunftspläne und Wünsche**

Die kommenden zwei Semester, die ich ausschließlich meiner Promotion widmen werde, möchte ich nutzen, um einen guten Einblick in Wissenschaft und Forschung im Bereich der Krebsforschung zu bekommen. Langfristig erhoffe ich mir dadurch Klarheit über die Perspektive, auch in Zukunft einer forschenden Tätigkeit - neben meiner Arbeit als klinisch tätiger Ärztin - nachzukommen. Derzeit kann ich mir sehr gut vorstellen, beides miteinander zu verbinden. 2016 werde ich für ein halbes Jahr am National Institute of Health (NIH), Bethesda, USA forschen. Ich freue mich sehr über diese großartige Möglichkeit, meine Doktorarbeit an einem so renommierten Institut fortsetzen und gleichzeitig neue Erfahrungen im Ausland sammeln zu können. Ich hoffe während dieser Zeit viele interessante Menschen zu treffen, den Osten der USA sowie die Kultur des Landes kennenzulernen. Ich habe die Erfahrung gemacht, dass Musik verbindet und so wünsche ich mir, dass ich auch auf dem Weg des gemeinsamen Musizierens neue Bekanntschaften schließen werde.

Im Oktober 2016 werde ich mein reguläres Medizinstudium wieder aufnehmen und im 7. Fachsemester fortsetzen. Da der experimentelle Teil meiner Promotion dann hinter mir liegt, werden die letzten Auswertungen sowie das Schreiben neben dem Studium erfolgen. Die zunehmende klinische Erfahrung und das Kennenlernen verschiedener Fachbereiche werden mich bei der Suche nach der medizinischen Fachrichtung, die ich nach Abschluss meines Studiums wählen werde, weiterbringen.

Ich hoffe auch weiterhin Zeit für das gemeinsame Musizieren mit anderen zu haben und mir dadurch den wichtigen Ausgleich zum Studium und Beruf zu erhalten. Ich wünsche mir, dass ich später den für mich richtigen Weg finden werde, um Familie und Freunde mit meinen beruflichen Ambitionen in Einklang zu bringen.