

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus dem Institut für Pathologie

Direktor: Prof. Dr. med. Guido Sauter

Identifizierung von neuen tumorrelevanten Genen: Eine genomweite Suche nach Onkogenen und Tumorsuppressorgenen bei 72 Prostatakarzinomen und 5 Zelllinien mit hochauflösender SNP-Array Technologie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Till S. Eichenauer

geboren in Berlin

Hamburg
2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.02.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Sauter

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. R. Simon

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. K. Wegscheider

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1 DAS PROSTATA-KARZINOM	4
1.2 MOLEKULARGENETIK	5
1.3 ONKOGENE	6
1.4 TUMORSUPPRESSORGENE	7
1.5 COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION (CGH)	7
1.6 ETS FAMILIE/TRANSLOKATIONEN	8
1.7 ZIELE DES PROJEKTES	12
2. MATERIAL UND METHODE	13
2.1 DNA-EXTRAKTION	13
2.2 SNP-ARRAY EXPERIMENT	13
2.3 DATEN-PROZESSIERUNG	15
2.4 AUSWERTUNG	16
3. RESULTATE UND DISKUSSION	17
3.0 EINFÜHRUNG	17
3.1 CHROMOSOM 1	21
3.2 CHROMOSOM 2	36
3.3 CHROMOSOM 3	45
3.4 CHROMOSOM 4	56
3.5 CHROMOSOM 5	63
3.6 CHROMOSOM 6	81
3.7 CHROMOSOM 7	100
3.8 CHROMOSOM 8	108
3.9 CHROMOSOM 9	140
3.10 CHROMOSOM 10	147
3.11 CHROMOSOM 11	166
3.12 CHROMOSOM 12	173
3.13 CHROMOSOM 13	191
3.14 CHROMOSOM 14	196
3.15 CHROMOSOM 15	202
3.16 CHROMOSOM 16	215
3.17 CHROMOSOM 17	232
3.18 CHROMOSOM 18	254
3.19 CHROMOSOM 19	263
3.20 CHROMOSOM 20	273
3.21 CHROMOSOM 21	284
3.22 CHROMOSOM 22	290
3.23 X-CHROMOSOM	296
4. ZUSAMMENFASSUNG	300
5. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	302
6. TABELLENVERZEICHNIS	308
7. LITERATUR	309
8. DANKSAGUNG	320
9. LEBENS LAUF	321
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	322

1. Einleitung

1.1 Das Prostata-Karzinom

Das größte Problem der Behandlung von Prostatakarzinom-Patienten ist die Tatsache, dass immer noch zahlreiche Patienten unnötigerweise therapiert werden. Falls es möglich wäre, Patienten zu identifizieren, deren Prostata-Karzinom nicht fortschreiten und nicht zum Tod führen wird, könnte diesen Patienten (das betrifft die Mehrzahl aller Prostatakarzinom-Patienten) eine eingreifende Therapie erspart werden. Nachdem klassische Prognosefaktoren und klinische Parameter eine derartige Abgrenzung von klinisch wenig relevanten Prostatakarzinomen nicht erlauben, bleibt zu hoffen, dass Veränderungen auf der molekularen Ebene eine solche Unterscheidung in Zukunft erlauben werden. Die Biologie des Prostatakarzinoms ist in den letzten Jahren von zahlreichen Forschungsgruppen ausgedehnt untersucht worden. Mehr als 10.000 Artikel in Medline beschäftigen sich mit molekularen Analysen von Prostatakarzinomen. Am 19.03.2011 ergab eine Suche in Pubmed 6159 Artikel mit den Suchbegriffen Prostate, Cancer und Immunohistochemistry. Immerhin 9393 Artikel wurden gefunden mit den Begriffen Prostate, Cancer und Molecular. Obwohl dieses Jahr keine klinischen Durchbrüche erzielt worden sind, haben die Untersuchungen zur Identifizierung von zahlreichen relevanten und potentiell relevanten molekularen Mechanismen der Prostatakarzinom-Entstehung und -Progression geführt.

Mit 58.500 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Dies entspricht 25,2% aller beim Mann neu diagnostizierten Krebsleiden (1). Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen liegt das Prostatakarzinom an dritter Stelle (10% aller Krebstodesfälle) (2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren (1).

Das Prostatakarzinom ist in über 95% der Fälle ein Adenokarzinom, das in über 70% der Fälle im peripher-dorsalen Teil der Prostata entsteht, weshalb es erst in sehr späten Stadien eine obstruktive Symptomatik an der Harnröhre bewirkt, aber früh rektal tastbar ist. Selten finden sich histologisch Urothelkarzinome und noch seltener Plattenepithelkarzinome und Sarkome (3).

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind noch nicht hinlänglich geklärt. Es ist bekannt, dass mit zunehmendem Lebensalter die Inzidenz steigt und dass die Erkrankung aufgrund der familiären Häufung eine genetische Komponente beinhaltet, was weiter zu erforschen auch Sinn dieser Arbeit ist. Die Bedeutung von Lebensstilfaktoren wie kalorien- und fettreicher Ernährung, sowie Übergewicht und Bewegungsmangel wird noch diskutiert (1).

Das in der Regel langsame Wachstum in peripheren Bereichen der Prostata ist der Grund für das Ausbleiben von Frühsymptomen. Wird das Prostatakarzinom symptomatisch, äußert sich dies meist erst aufgrund von Metastasen. So kommt es bei Knochenmetastasen zu Knochenschmerzen und Ischialgie, des Weiteren zu Anämie und einer B-Symptomatik. Miktionsbeschwerden sind eine weitere späte Komplikation und führen den behandelnden Arzt oft zunächst zur Verdachtsdiagnose der benignen Prostatahyperplasie (3, 4).

Zur frühzeitigen Diagnostik wird über 45-jährigen Männern, bei familiärer Vorbelastung auch schon 40-jährigen, nahegelegt, zur Vorsorge zum Urologen zu gehen. Im Rahmen dieser Vorsorge wird eine digitale rektale Palpation der Prostata vorgenommen, eine Bestimmung

des PSA-Wertes ist wünschenswert. Kommt es hierbei zu einem suspekten Befund, wird zur Diagnosesicherung eine Stanzbiopsie der Prostata entnommen (3).

Wird ein Prostatakarzinom diagnostiziert, stehen je nach Staging und Grading des Karzinoms und weiterer vom Patienten abhängiger Faktoren wie Alter und Nebenerkrankungen sowie körperlicher- und sexueller Aktivität verschiedene Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Diese reichen von der radikalen Prostatektomie, externer Radiatio sowie Brachytherapie über die endokrine Therapie in Form einer operativen oder chemischen Androgensuppression oder -Blockade als Palliativmaßnahme, bis hin zur Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien (3, 4).

1.2 Molekulargenetik

Die Entdeckung neuer Biomarker, die es erlauben würden, entweder die Prognose einzelner Patienten oder das Ansprechen auf bestimmte Therapieformen vorherzusagen, ist eines der wichtigsten Ziele der Prostatakarzinom-Forschung.

Obwohl zwischen 1996 und 2006, nach Medline, fast 10.000 wissenschaftliche Artikel über molekulare Aspekte des Prostatakarzinoms veröffentlicht worden sind (5), hat bisher keiner der in diesen Studien vorgeschlagenen Marker tatsächlich Eingang in die Routine-Diagnostik gefunden (mit Ausnahme des PSA). Dies liegt unter Anderem daran, dass nur wenige dieser Studien gut charakterisierte Patientenkollektive mit Langzeitbeobachtungsdaten untersucht haben. Eine Medline-Suche nach den Keywords „Prostate + Cancer + Immunohistochemistry“ und ein Review dieser Abstracts zeigten, dass nur 267 von 3408 aufgelisteten Studien (7,8%) molekulare Aspekte mit prognostisch relevanten klinischen Endpunkten verbanden (5).

Und so ergaben z.B. die publizierten Daten zu 23 verschiedenen Markern, die in mindestens 3 unterschiedlichen Studien analysiert worden sind, nur für 6 Marker ein übereinstimmendes Resultat hinsichtlich der Prognoserelevanz. Bei den anderen 17 Markern gab es sowohl Studien, die eine Prognoserelevanz beschreiben, als auch solche, die diesen Befund nicht bestätigen können (Tabelle 1) (5).

Tabelle 1: Prognostische Relevanz aller in mehr als 3 Studien untersuchten Proteine in 267 Studien (modifiziert nach Schlomm (5))

Studien ohne einheitliche Prognoserelevanz			Studien mit einheitlicher Prognoserelevanz		
Protein	Prognostisch relevant	Nicht prognostisch relevant	Protein	Prognostisch relevant	Nicht prognostisch relevant
p53	29	5	CD44	9	
Ki-67	22	5	alpha-catenin	5	
Bcl-2	18	8	Beta-catenin	4	
AR	15	1	Caveolin-1	3	
Her-2	9	5	COX-2	3	
p27	8	3	NF kappa B	3	
CgA	7	5			
PSA	7	2			
E-cadherin	5	1			
NSE	5	2			
Bax	4	3			
p21	4	1			
p16	3	1			
PCNA	3	1			
serotonin (5HT)	3	1			
Survivin	3	2			
EGFR	1	2			

Wie oben erwähnt, hat keiner der in diesen Studien vorgeschlagenen Marker (mit Ausnahme des PSA) tatsächlich Eingang in die Routine-Diagnostik gefunden.

Viele Untersuchungen haben sich mit der Suche nach neuen Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen beim Prostatakarzinom beschäftigt, bzw. haben potentielle Onkogene und Tumorsuppressorgene beim Prostatakarzinom untersucht.

1.3 Onkogene

Onkogene sind Gene, welche durch eine Überfunktion Krebs-begünstigend wirken. Zur pathologischen Funktionssteigerung kann es entweder durch eine Steigerung der Aktivität (z.B. durch sog. onkogene Mutationen) oder durch eine Überexpression des Genes kommen. Zu den wichtigsten Mechanismen für eine Überexpression gehören die Vermehrung eines Gens auf der DNA-Ebene (sog. DNA-Amplifikation) (6) und die Überexpression aufgrund einer Translokation (7). Hierbei kommen typischerweise potentielle Onkogene durch eine Translokation in den Einflussbereich eines gewebespezifisch aktivierten Promotors. Das bekannteste Beispiel für Letzteres ist die IgH- c-MYC Translokation beim Burkitt-Lymphom (8). Zu den onkogenen Proteinen, welche beim Prostatakarzinom bekannterweise eine Rolle spielen, gehören der epidermal growth factor receptor (EGFR) (9), HER-2 (10), c-Myc (11) sowie verschiedene Vertreter der ETS - Transfamilie von Transkriptionsfaktoren, welche nachfolgend separat beschrieben wird (12).

1.4 Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene sind Gene, welche dann Krebs begünstigend wirken, wenn ihre Funktion vermindert ist oder das Gen sogar komplett ausgeschaltet wird. Klassischerweise kann ein Tumorsuppressorgen inaktiviert werden, wenn ein Allel deletiert wird bei gleichzeitiger inaktivierender Mutation des verbliebenen Allels. Alternative Möglichkeiten sind homozygote Deletionen mit gleichzeitiger Deletion beider Allele, bzw. ein Abschalten des Gens beispielsweise durch eine Methylierung der Promotorregion. Bekannte Tumorsuppressorgene, welche beim Prostatakarzinom eine Rolle spielen sind u.a. p53 (13), das Retinoblastomgen (14) und PTEN (15). Keines der bekannten Tumorsuppressorgene und Onkogene hat sich beim Prostatakarzinom als so wichtig erwiesen, dass die Untersuchung seines Funktionszustandes beim Prostatakarzinom eine klinische Relevanz besitzen würde. Dies kann dadurch begründet sein, dass ein Funktionsverlust eines Gens alleine nicht ausreicht, einen substantiellen klinischen Effekt auszuüben. Tatsächlich sprechen viele Untersuchungen dafür, dass die gleichzeitige Veränderung mehrerer Gene nötig ist, um das Verhalten eines Tumors nachträglich zu verändern (16). Alternativ wäre es aber auch möglich, dass die wirklich relevanten Genveränderungen des Prostatakarzinoms noch nicht gefunden worden sind.

1.5 Comparative Genomic Hybridization (CGH)

Eine Möglichkeit, bisher unbekannte Gene mit Bedeutung für das Prostatakarzinom zu identifizieren, ist eine umfassende Untersuchung von quantitativen Genomveränderungen. Dieser Ansatz fußt auf der Hypothese, dass genomische Areale, welche im Tumor deletiert sind, möglicherweise die Lokalisation bisher unbekannter Tumorsuppressorgene preisgeben, während Areale mit Vermehrung der genomischen DNA die Lokalisation bisher nicht bekannter Onkogene anzeigen könnten. Die Entwicklung der Comparative Genomic Hybridization (CGH) 1992 durch Kallioniemi und Kollegen erlaubte erstmals die systematische Untersuchung des gesamten Genoms auf quantitative Genomveränderungen, das heißt sämtlicher Deletionen und Amplifikationen eines Tumors, in einer einzigen Untersuchung (17). Bei dieser Methode wurde Tumor-DNA auf Metaphasen-Chromosomen von gesunden Probanden hybridisiert, welche somit als erste „DNA-Chips“ agierten. Die CGH-Methode führte zur Identifikation zahlreicher bisher nicht bekannter Amplifikationen und Deletionen in verschiedenen Tumoren. Im Prostatakarzinom wurde beispielsweise die Androgen-Amplifikation als eine wichtige Ursache der Hormonresistenz bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen so identifiziert (18). Nachteil der CGH-Methode war aber das schlechte Auflösungsvermögen, so dass nur Deletionen und Amplifikationen, welche mehrere Megabasen umfassten, identifiziert werden konnten (19). Gleichzeitig war die Struktur des Genoms 1992 noch zu ungenügend bekannt, um nachhaltig von dieser Methode profitieren zu können. Erst im Jahr 2001 wurde die Sequenzierung des menschlichen Genoms abgeschlossen, so dass von diesem Zeitpunkt an Datenbanken zur Verfügung standen, welche durch eine Kartierung des Genoms die Zuordnung aller menschlichen Gene zu chromosomalen Lokalisationen erlaubte (20). Mit dieser Information wurde es möglich, die CGH-Untersuchung so zu verfeinern, dass nicht mehr menschliche Chromosomen, sondern definierte Gene und Genomorte auf DNA-Chips als Substrat für genomische Hybridisierungsexperimente herangezogen werden konnten. Moderne DNA-Chips enthalten heute bis zu 900.000 verschiedene, genau definierte Genomabschnitte (SNP-Arrays, z.B. Affymetrix). Mit diesem methodischen Fortschritt ist es heute möglich, auch sehr kleine, einzelne Gene umfassende Deletionen und Amplifikationen zu identifizieren.

Beim Prostatakarzinom haben frühere Untersuchungen mit CGH-Arrays an Kollektiven von 22 bis 64 Tumoren häufige Deletionen insbesondere auf den Banden 1q42, 2q21-24, 5q12-13, 5q21, 6q15, 8p12-22, 10q23, 13q14-31, 16q22-24, 20q13, 21q22 und 22q11-13 sowie Zugewinne auf den Banden 7q21-33, 8q21-24 und 16p13 ergeben (21),(22),(23).

Sun et al. führten 2007 eine Meta-Analyse von 41 publizierten CGH-Studien über Kopiezahlveränderungen beim Prostatakarzinom durch. Die Gesamtzahl der in diesen Studien untersuchten Fälle betrug 872 Tumoren und machte die Analyse somit sehr aussagekräftig (24). Die häufigsten in dieser Studie gefundenen Deletionen und die Ergebnisse einer 2010 veröffentlichten, groß angelegten (n=181) Studie von Taylor et al. über das genomische Profil des Prostatakarzinoms, die auch aCGH-Untersuchungen einschloss (25), sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Rangliste der häufigsten Deletionen in der Meta-Analyse von Sun et al. (24) und der Studie von Taylor et al. (25)

Sun et al. (n=872)			Taylor et al. (n=181)		
Rang	Genort	Deletion (%)	Rang	Genort	Deletion (%)
1	8p11-p21	34.1	1	8p11-p21	78.3
2	13q14-q21	28.0	2	6q12-q21	62.4
3	6q14-q21	22.2	3	12p12-p13	61.3
4	16q13-q24	17.9	4	13q14	47.4
5	18q12-q23	12.8	5	16q24	37.6
6	5q13-q21	13.1	6	10q23	34.0
7	2q21-q22	12.4	7	2q14-q22	30.1
8	10q23	11.8	8	5q21	26.3
			9	17p13	26.3
			10	3p14	21.2

Interessanterweise hatte der Einsatz von CGH-Arrays auch häufige Deletionen auf Chromosom 21 ergeben. Diese Deletion ist aber nicht Ausdruck der Inaktivierung eines der darin enthaltenen Gene. Es stellte sich vielmehr heraus, dass diese Deletion zu einem Fusionsgen TMPRSS2:ERG führt. Dabei wird das im Prostatakarzinom physiologischerweise aktive Gen TMPRSS2 mit dem Transkriptionsfaktor ERG assoziiert, was zu einer Überexpression von ERG führt, mit offenbar relevanter Aktivierung der betroffenen Zellen (26). Nach der ersten Beschreibung dieses Phänomens stellte es sich bald heraus, dass die Entstehung von Translokationen mit Aktivierung von ERG und anderen ETS-Familienmitgliedern ein häufiges Phänomen ist. Es wird heute davon ausgegangen dass mehr als 50% der Prostatakarzinome Translokationen oder Micro-Deletionen aufweisen, welche ETS-Familienmitglieder aktivieren (27).

Wegen der hohen Bedeutung der ETS-Familie fürs Prostatakarzinom werden die Transkriptionsfaktoren dieser Familie nachstehend im Detail beschrieben. Teil 1.6 stammt mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. rer. nat. Ronald Simon, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

1.6 ETS Familie/Translokationen

Die sogenannte ETS (E twenty-six)-Familie der DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren umfasst zur Zeit 29 bekannte Gene, die weiterhin – basierend auf Homologie – in verschiedene Subgruppen unterteilt werden (28). Der Name leitet sich ursprünglich von dem Vogel-Erythroblastosis Virus E26 ab, der das v-ets Onkogen trägt. Die ETS-Familie ist im Gegensatz zu vielen anderen Transkriptionsfaktoren spezifisch für Metazoen, so dass es sich

entwicklungsgeschichtlich vermutlich um eher „junge“ Gene handelt, die in regulatorische Kaskaden eingreifen, die spezifisch für vielzellige Tiere sind.

Alle ETS-Proteine binden über eine 85 Aminosäuren lange charakteristische konservierte Sequenz (ETS-Domäne) direkt an eine Erkennungssequenz im Promotorbereich ihrer Zielgene (29). Das zentrale Motif dieser Sequenz (GGAA/T) ist bei allen ETS-Genen zwar gleich, Spezifität wird jedoch über die umliegende Sequenz in einem Bereich von 11 Basen erzielt. Eine Untergruppe der ETS-Gene besitzt eine weitere konservierte Domäne, die als „pointed“ (PNT)-Domäne bezeichnet wird. Diese Domäne besteht aus 65-85 Aminosäuren und ermöglicht Homo-Oligomerisierung (30), Heterodimerisierung (31) und transkriptionelle Repression (32). Die Transkriptionsfaktoren dieser Familie agieren als positive oder negative Regulatoren der Expression von Genen, die in verschiedenen biologischen Prozessen, wie Kontrolle der Zellproliferation, Differenzierung, Hämatogenese, Apoptose, Gewebe-Remodellierung, Angiogenese und Transformation involviert sind (33). Bis heute konnten über 400 ETS-Zielgene identifiziert werden (34).

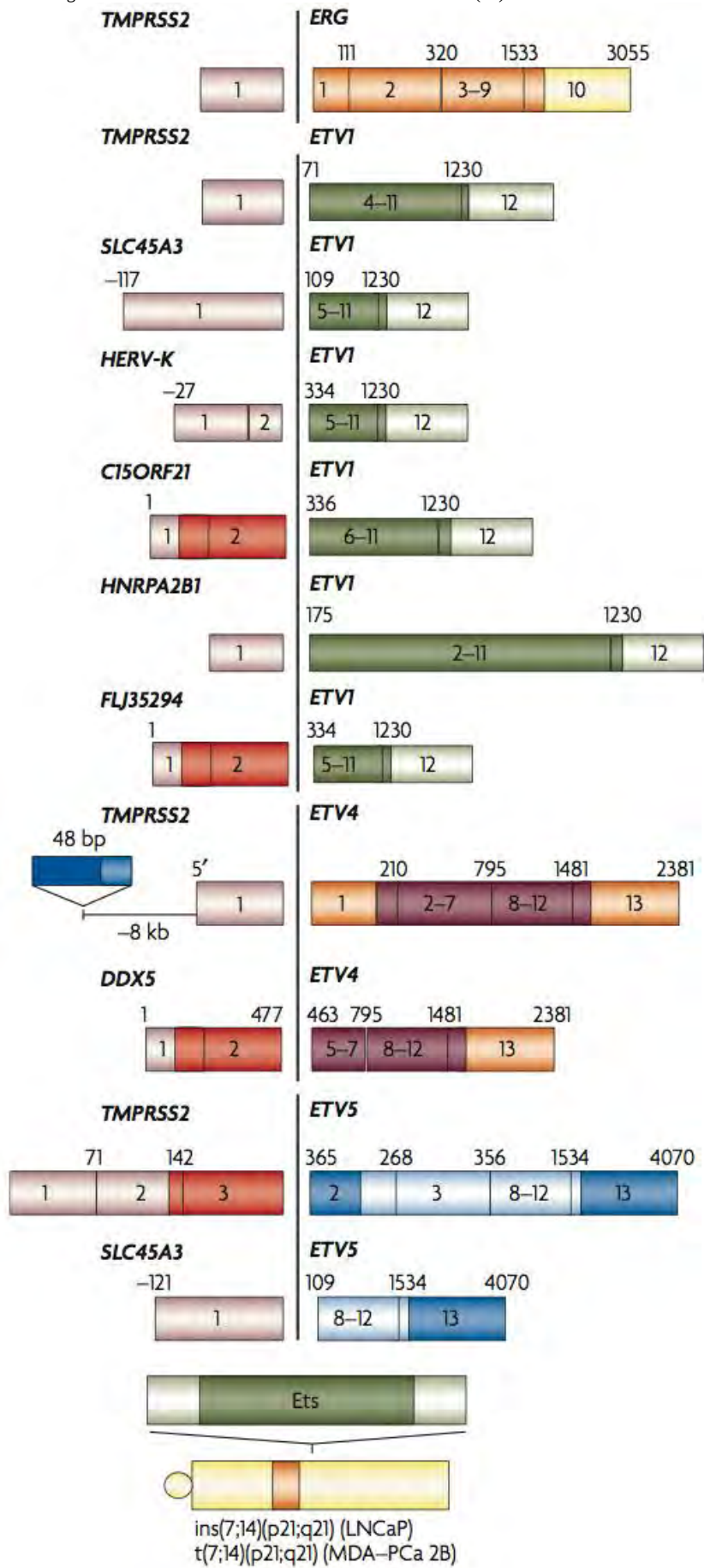
ETS-Gene werden in praktisch allen normalen Geweben des menschlichen Körpers exprimiert, wobei einige ETS Gene charakteristisch für bestimmte Gewebe sind. So wird z.B. Spi-1/PU-1 in allen hämatopoetischen Zellen mit der Ausnahme von T-Zellen exprimiert, ETS1 im adulten Gewebe der Milz, Thymus, nicht lymphoides Gewebe der Lunge, Darm, Mesenchym und Brustdrüsengänge und ETS2 im lymphoiden Gewebe und der cortikalen Region des Thymus (35). Zudem funktionieren ETS-Transkriptionsfaktoren in der Regel nur in Kooperation mit anderen Faktoren, sodass die Funktion der verschiedenen ETS-Mitglieder insbesondere durch ihre unterschiedlichen Bindungspartner massiv beeinflusst wird (36),(32). ETS-Gene werden oft über Signalwege von Wachstumsfaktorrezeptoren aktiviert. Vor allem der MAPK-Signalweg steuert eine Vielzahl von Ereignissen, die durch ETS-Faktoren reguliert werden (36). So wird beispielsweise das ETS-Gen ELK-1 durch die MAP-Kinase ERK phosphoryliert und aktiviert. Obwohl die meisten ETS-Gene transkriptionelle Aktivatoren sind, wurden auch einige Gene mit einer hemmenden Wirkung identifiziert, z.B. ERF, Net, TEL und Yan. Allerdings hängt die aktivierende oder hemmende Wirkung einzelner ETS-Gene vermutlich auch von der Art ihrer eigenen Aktivierung oder Wechselwirkung mit Ko-Faktoren ab. So wechselt z.B. Net von einem Repressor zu einem Aktivator, wenn es von RAS (einer Kinase im MAPK-Signalweg) aktiviert wird. Umgekehrt wird vermutet, dass manche, eigentlich aktivierende ETS-Gene unter bestimmten Bedingungen auch hemmend wirken können, z.B. wenn bestimmte Ko-Faktoren fehlen.

Weil die Expression eines einzigen ETS-Genes theoretisch ein ganzes „Programm“ von Zielgenen auslösen kann, die oft in Folge eines Wachstumssignals aktiviert werden, haben aktivierende ETS-Gene ein hohes onkogenes Potential. Die onkogene Aktivierung findet dabei oft über eine Translokation statt. Hierbei wird ein ETS-Gen unter die Kontrolle eines starken Promotors eines anderen Genes gebracht und unkontrolliert überexprimiert. Wichtige Beispiele hierfür sind Translokationen zwischen EWS/FLI1 und FUS/ERG in Ewings Sarkomen (37). Aktivierende Translokationen von ETS-Genen wurden auch beim Prostatakarzinom entdeckt. In einer Studie wurden Expressions-Daten von spezifischen Karzinomtypen, in denen eine rekurrente Veränderung oder High-Level Amplifikation bekannt ist, gezielt nach Krebsgenen mit besonders hoher Expression durchsucht, die typischerweise als „Ausreißer“ in den alle humanen Gene umfassenden RNA-Profilierungsexperimenten gesehen werden. In Karzinomen der Prostata konnten die Gene ERG (v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog) und ETV1 (ets variant 1) identifiziert werden, die genau dieses Kriterium erfüllten (26). Beide sind in den Epithelialzellen des Prostatakarzinoms oder des metastasierten Prostatakarzinoms erhöht exprimiert, zeigen aber keine Überexpression in Vorstufenläsionen von PIN (prostatic

intraepithelial neoplasia) und angrenzenden gutartigen Epithelien. Als Ursache für die Überexpression beider Gene konnten die Genfusionen TMPRSS2-ERG und ETV1-TMPRSS2 nachgewiesen werden, die durch reziproke Translokation bzw. interstitielle Deletion entstanden sind (38). Alle bis heute bekannten und charakterisierten Fusionsgene im Prostatakarzinom sind in Abbildung 1 zusammengefasst. Die TMPRSS2-ERG Genfusion ist mit 90% aller ETS-Genfusionen die häufigste chromosomale Veränderung (39). Weniger häufig sind Genfusionen von TMPRSS2 mit ETV1/2 und 5 und Fusionen von ETV-Genen mit SLC45A3, HERV-K, C15orf21 und HNRPA2B1 (40).

In 40-60% aller klinisch diagnostizierten Prostatakarzinome wurde eine TMPRSS2-ERG Genfusion nachgewiesen, die mit zunehmender Progression des Prostatakarzinoms weiter ansteigt (39). So besitzen etwa 80% aller Hormon-refraktären Prostatakarzinome diese Fusion. Diese Genfusion ist auch in bis zu 21% der untersuchten Patienten mit Highgrade PIN zu finden, einem frühen Stadium des Prostatakarzinoms (40-42). TMPRSS2-ERG Fusionen wurden bisher jedoch nicht in gutartigen prostaticen Hyperplasien (BPH) und proliferativen entzündliche Atrophien gefunden. Die sehr häufig vorkommenden Genfusionen sind jedoch nicht generell mit einem aggressiven Prostatakarzinom und einer schlechten Prognose assoziiert. In verschiedenen Studien konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang von TMPRSS2-ERG Genfusionen mit einem hohem pathologischen Stadium (43) und einer erhöhten Rezidivrate (44) nachgewiesen werden. Weiterhin konnte diese Genfusion als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden (44, 45). Das Prostatakarzinom ist typischerweise multifokal, mit verschiedenen Lokalisationen, die histologische und molekulare Heterogenität zeigen. Zwei Studien deuten darauf hin, dass auch TMPRSS2-ERG Fusionen heterogen sein könnten. In Studie 1 zeigten 21/30 (70%), in Studie 2 13/32 (41%) divergente Genveränderungen in den verschiedenen Lokalisationen (46, 47). Interessanterweise wurde auch ein Fall beschrieben, in dem zwei verschiedene Genfusionen, TMPRSS2-ERG und TMPRSS2-ETV1, nachgewiesen wurde (48).

Abbildung 1: Charakterisierte Genfusionen im Prostatakarzinom (39)



1.7 Ziele des Projektes

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Analyse quantitativer Genomveränderungen wichtige Informationen über biologisch relevante Mechanismen der Prostatakarzinom-Entstehung und -Progression ergeben können. Entscheidend für den Erfolg einer CGH-Array-Untersuchung sind drei Aspekte, nämlich die Zahl der untersuchten Fälle, die Auflösung des verwendeten Chips und die Reinheit der für die Untersuchung verwendeten Tumor-DNA. Die Zahl der untersuchten Proben ist deswegen wichtig, weil relevante Tumorsuppressorgene oder Onkogene typischerweise nicht als einzelne Gene in einer Deletion oder Amplifikation erfasst werden, sondern normalerweise als eines von vielen Genen amplifiziert oder deletiert sind. Erst die Untersuchung einer großen Zahl von Tumoren erlaubt die effiziente Eingrenzung einer Kandidatenregion auf eine überschaubare, nur wenige Gene enthaltende Zielregion. Die Auflösung des Chips ist entscheidend für die genaue Definition von Anfang und Ende der amplifizierten und deletierten Regionen. Dies ist entscheidend für die exakte Zuordnung einer genomischen Veränderung zu individuellen Genen. Die Reinheit der DNA ist deswegen wichtig, weil eine zu starke Verdünnung von Tumor-DNA durch Normal-DNA genetische Veränderungen maskieren können. Vom Beginn dieser Arbeit veröffentlichte CGH-Array-Untersuchungen an Prostatakarzinomen umfassten bis zu 64 Fälle (22), wobei Chips mit ca. 22.000-27.000 verschiedenen Genproben verwendet wurden (siehe „3. Resultate und Diskussion“). Erst nach Abschluss der vorliegenden Untersuchung wurde die bisher größte aCGH-Untersuchung von Taylor et al. mit Gewebe aus 181 Prostatakarzinomen durchgeführt (25), auf die im Folgenden noch verwiesen wird.

Die im Folgenden beschriebene Untersuchung basiert auf der Annahme, dass wir uns in einer Ausgangslage befinden, welche es ermöglichen könnte, zusätzliche, relevante Informationen zu generieren. Unser Gefriergewebearchiv umfasst mehr als 1000 Prostatakarzinome, was uns nicht nur ermöglicht, eine große CGH-Array-Studie durchzuführen, sondern auch Tumoren auszuwählen, deren DNA von hoher Reinheit sein wird (wenig Stroma und Normalepithelbeimengungen). Zudem stehen uns Chips der neusten Generation (900.000 SNPs/Chip) zur Verfügung. Die vorliegende Untersuchung beinhaltet die CGH-Array-Analyse von 72 Prostatakarzinomen und 5 Zelllinien, welche unter folgender Fragestellung untersucht wurden:

1. Gibt es rekurrente (häufige) Amplifikationen beim Prostatakarzinom? Wenn ja, was sind die möglichen Kandidatengene?
2. Gibt es rekurrente Deletionen beim Prostatakarzinom, welche bei einer Untersuchung von 72 Tumoren häufig genug sind, um eine Kandidatenregion so weit einzuengen, dass die Identifikation von relevanten Tumorsuppressorgenen fürs Prostatakarzinom möglich wird?
3. Gibt es rekurrente genomische Veränderungen beim Prostatakarzinom, welche auf bisher nicht bekannte Translokationen oder Mikrodeletionen mit möglicher Ausbildung von Fusionsgenen hindeuten?

2. Material und Methode

Die Rohergebnisse der CGH-Array Untersuchungen standen für diese Arbeit bereits zur Verfügung. Die Verfahren zur Generierung dieser Daten sind der Vollständigkeit halber nachstehend dargestellt. Teil 2.1 und 2.2 basieren, mit freundlicher Genehmigung, auf einem Protokoll von Antje Krohn, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

2.1 DNA-Extraktion

Bis zu 25mg Frischgewebe wurden mit Schere und Skalpell möglichst klein zerschnitten und in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß gegeben. Zur Isolation der DNA ist ein kommerzielles Kit (Qiagen QiAmp DNA Mini Kit, Firma Qiagen, Hilden) gemäß den Herstellerangaben verwendet worden.

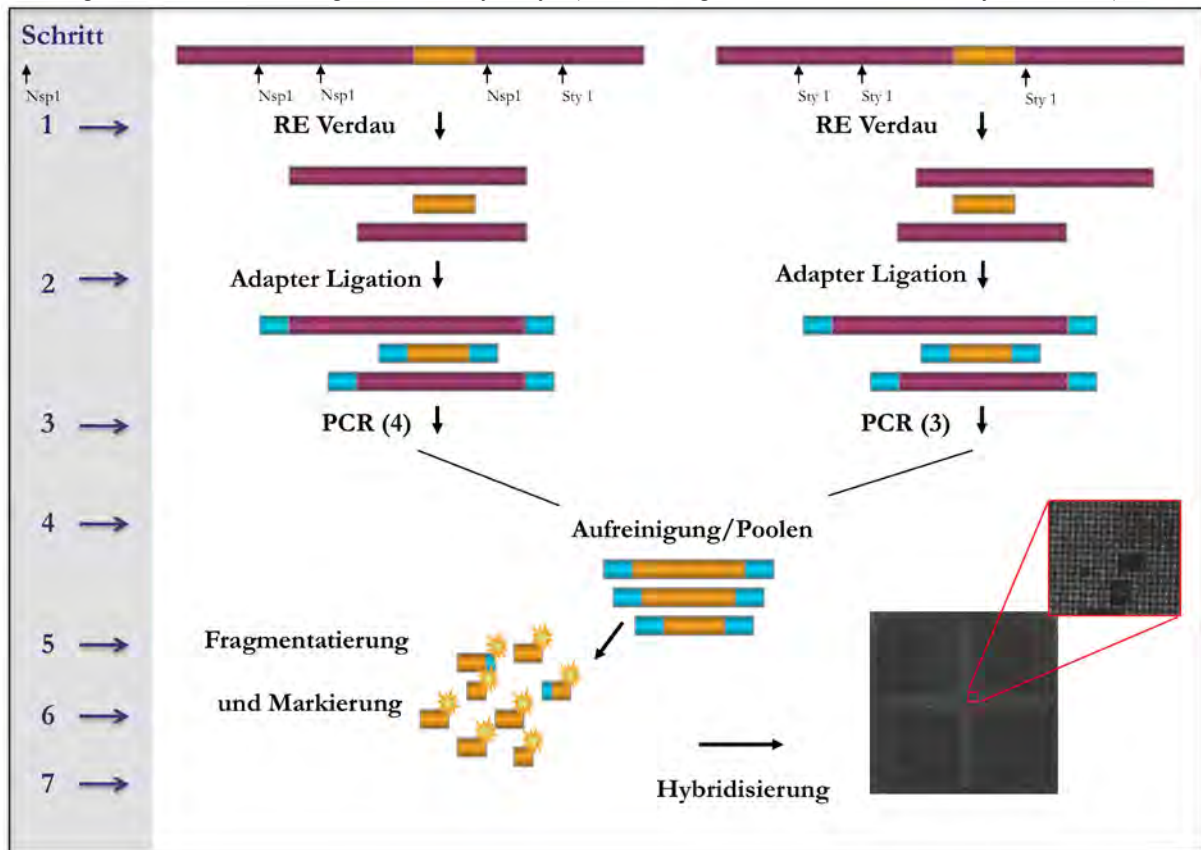
Die Qualität der DNA wurde im 1% Agarosegel überprüft. Nur unfragmentierte DNA (hochgenomische DNA mit einer Bande bei >1kb, kein „Schmier“ der DNA im Gel erkennbar) wurde für die weiteren Versuche verwendet.

Die DNA-Konzentration wurde mit einem Spektrometer (NanoDrop) vermessen. Mindestens 250µg DNA mit einer Konzentration von 50ng/µl waren für ein Experiment erforderlich.

2.2 SNP-Array Experiment

Zur Erstellung der DNA-Profile wurde der GeneChip Mapping V6.0 Array der Firma Affymetrix verwendet. Dieser Chip enthielt ca. 900.000 SNP-Positionen und ermöglichte eine DNA-Profilierung des humanen Genoms (mit Ausnahme des Y-Chromosoms) mit einer Auflösung von etwa 4kb. Der Ablauf eines Experimentes ist in 7 Schritten schematisch in Abbildung 2 dargestellt und wird im Folgenden detailliert beschrieben.

Abbildung 2: Schematische Darstellung einer SNP-Array Analyse (Quelle: www.genethk.com, modifiziert von Antje Krohn, UKE)



Im **ersten Schritt** wurde 5µl genomische DNA durch einen Verdau mit den Restriktionsenzymen NspI und StyI in separaten Versuchsansätzen fragmentiert. Hierbei entstanden definierte Überhänge an den Enden der DNA-Fragmente. Alle nötigen Reagenzien waren im Affymetrix Kit enthalten. Der Versuch wurde exakt nach dem Protokoll des Herstellers durchgeführt.

Im **zweiten Schritt** wurden sogenannte „Adapter“ an die freien DNA-Enden legiert. Die Adapter waren jeweils für die Überhänge spezifisch, die durch NspI und StyI erzeugt wurden und dienten als Bindungssequenzen für die PCR-Primer des nächsten Schrittes sowie für die Aufreinigung in Schritt 4. Der Versuch wurde exakt nach dem Protokoll des Herstellers durchgeführt.

Im **dritten Schritt** wurden die DNA-Fragmente durch PCR mit Adapter-spezifischen Primern vervielfältigt. Hierbei wurden gezielt Fragmente von etwa 200bp bis 1100bp vermehrt. Längere und kürzere Fragmente waren für das weitere Verfahren nicht geeignet und wurden unterdrückt. Um ausreichend DNA-Fragmente für die Hybridisierung zu erzeugen, wurden für die NspI-fragmentierten Proben 4 parallele PCR-Ansätze und für die StyI fragmentierten Proben 3 parallele PCR-Ansätze durchgeführt. Der Versuch wurde exakt nach dem Protokoll des Herstellers durchgeführt. Der Erfolg der Fragmentierung und PCR wurde in einem 2%igen Agarosegel kontrolliert. Nur solche Proben, die im Gel eine Fragmentgröße von 200-1100bp zeigten, wurden für die weiteren Experimente benutzt.

Im **vierten Schritt** wurden die PCR-Ansätze gepoolt und aufgereinigt. Hierfür wurde ein besonderes Plattensystem verwendet. Alle 7 PCR-Ansätze jeder DNA Probe (4xNspI und 3xStyI – fragmentiert) wurden in eine Vertiefung der Platte gegeben. Zur Aufreinigung wurde 1ml „Magnetic Beads“ (Teil des Kits) zu jeder Vertiefung zugegeben, gemischt und der Inhalt

in eine zweite Platte mit Filterfritte überführt. Die DNA band über die magnetischen Adapter an die Beads. Durch Vakuum wurde die Platte getrocknet, sodass die Beads mit der gebundenen DNA auf dem Plattengrund verblieben. Die Beads wurden anschließend gewaschen. Mit einem Eluationspuffer (aus dem Kit) wurde die DNA zuletzt von den Beads gelöst und in eine Auffangplatte eluiert. Aus der Auffangplatte wurden die gepoolten und gereinigten DNAs (je 45µl) in Reaktionsgefäße überführt.

Im **fünften Schritt** wurden die gereinigten Fragmente erneut fragmentiert, um die für die Hybridisierung optimale Fragmentlänge von <180bp zu erhalten. Alle Reagenzien waren im Kit vorhanden. Die Fragmentierung wurde bei 37°C für 35 min in einem Thermocycler exakt nach dem Protokoll des Herstellers durchgeführt. Der Erfolg der Fragmentierung wurde in einem 2%igen Agarosegel kontrolliert. Nur Proben mit einer Fragmentgröße <180bp wurden für den weiteren Versuch verwendet.

Im **sechsten Schritt** wurden die Fragmente mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. Dazu wurde über das Enzym TdT (Terminale desoxynukleotid-Transferase) ein „Nukleotidschwanz“ an die Enden der DNA Fragmente angehängt. Die Markierung wurde bei 37°C für 320 min in einem Thermocycler exakt nach dem Protokoll des Herstellers durchgeführt.

Im **letzten Schritt** wurde die fertig markierte DNA auf den Array hybridisiert. Diese Arbeit wurde in der Affymetrix Core Facility im Campus Forschung durchgeführt. Ein Hybridisierungs-Mix wurde exakt nach dem Affymetrix-Protokoll angefertigt, mit der DNA-Probe vermischt und im Thermocycler bei 95°C denaturiert. Der V6.0 Array wurde aus der Verpackung entnommen und im vorgeheizten Hybridisierungssofen auf 50°C vorgewärmt. Jeder Array wurde mit jeweils 200µl DNA-Probe befüllt und für 16 Stunden bei 50°C im Hybridisierungssofen inkubiert. Nach Ablauf der 16h wurde der Array aus dem Ofen entnommen und der Hybridisierungsmix aus dem Array mit einer Pipette abgesaugt. Der Array wurde nun mit dem sog. Array-holding Puffer (aus dem Kit) befüllt. Der Färbemastermix wurde entsprechend den Herstellerangaben angefertigt. Die Post-Hybridisierungen wurden vollautomatisch in der Affymetrix-Wasch-Station durchgeführt. Dazu wurde der Barcode der Chips am Computer eingescannt, die Proben-ID eingegeben und das Waschprotokoll definiert. Die Chips, die Färbelösung und der Array-holding-Puffer wurden in die Waschanlage gestellt und das Programm gestartet.

2.3 Daten-Prozessierung

Nach der Post-Hybridisierungs-Waschung wurden die Affymetrix SNP Arrays gescannt (Affymetrix GeneChip Scanner 3000 7G) und die Rohdaten (Intensitätenscans der einzelnen Datenpunkte) als CEL-files abgespeichert. Diese Arbeiten wurden von Mitarbeitern der Affymetrix Core Facility durchgeführt. Als nächstes wurden alle CEL-files mit dem SPLAT-Tool der Firma Affymetrix normalisiert. Zur Identifizierung von Kopiezahlveränderungen wurde abweichend von dem Affymetrix-Protokoll keine externe Referenz-Daten von Normal-DNAs verwendet. Diese Referenzdaten werden typischerweise von DNA (aus Zellkultur) gewonnen. Feine Qualitätsunterschiede zwischen DNA aus operativ entferntem Gewebe und aus Zelllinien führen in der Regel zu einem starken „Grundrauschen“ in der komparativen Analyse. Wir haben daher eine eigene Methode entwickelt, um die durchschnittliche Signalstärke an jedem SNP des Arrays in einem Set von 30 analysierten Tumor-DNAs (von verschiedensten Tumortypen) zu bestimmen und als Referenz zu verwenden. Da DNA-Kopiezahlveränderungen relativ selten sind, kann davon ausgegangen werden, dass die meisten Experimente an jedem beliebigen Genort eine „normale“ Kopiezahl zeigen und die

durchschnittliche Hybridisierungsintensität daher weitestgehend einer normalen Kopiezahl für die DNA-Qualität der untersuchten Gewebe entspricht. Tatsächlich führt der Vergleich dieser „Referenz“ mit jeder einzelnen DNA aus dem Experiment zu einer deutlichen Reduktion des Rauschens. Die Berechnung der Kopiezahlveränderungen erfolgte über das Copy Number Tool aus den Programm-Paketen biomaRt, DNACopy, GLAD, Oligo, RCurl, affyPLM, XML und aws. Als Ergebnis wurden für jede analysierte DNA ein Kopiezahlprofil aller untersuchten Chromosomen und eine Excel-Liste mit den zugehörigen mittleren Intensitätswerten ausgegeben.

2.4 Auswertung

Zunächst wurden die Kopiezahlprofile der 72 Prostatakarzinome und der 5 Zelllinien ausgedruckt und nach Deletionen und Zugewinnen abgesucht.

Die hier auffällig gewordenen Aberrationen wurden mit Hilfe der Excel-Listen, welche Auskunft über die mittleren Intensitätswerte aller untersuchten Bereiche des Genoms sowie deren genaue Lage und Länge gaben, als „Delicons“ und „Amplicons“ definiert. Das bedeutet, dass eine Excel-Liste erstellt wurde, in der die genaue Lage und Länge der aufgefallenen Deletionen und Zugewinne festgelegt wurde. Diese Daten wurden nun in ein neues Softwareprogramm, entwickelt im Rahmen anderer Dissertationen, eingelesen (FISH-Oracle, entwickelt von Malte Mader, Zentrum für Bioinformatik der Universität Hamburg und Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.). Dieses Programm ermöglichte es komfortabel und übersichtlich, zu analysieren, ob die auffälligen Bereiche überlappten und im Anschluss kleinste gemeinsame Bereiche zu definieren. War dies geschehen, wurden die Kartierungen dieser kleinsten gemeinsam deletierten oder -zugewonnenen Bereiche nach möglichen Tumorsuppressor- oder Onkogenen untersucht.

Bei besonders interessanten Bereichen und bei Bereichen, deren Kopiezahlprofile und/oder Intensitätswerte auf möglicherweise homozygote Deletionen oder anderweitig auffällige Aberrationen hinwiesen, wurden zudem Heatmap-Analysen angeschlossen (Software ebenfalls entwickelt im Rahmen der Dissertation von Malte Mader, s.o.).

Bei der Analyse der Array-CGH-Daten mithilfe von Heatmaps wurde die Kopiezahl eines jeden SNPs in Korrelation zu einem Farbspektrum von 22 Farben gestellt.

Dieses erstreckte sich bei Deletionen von dunkelblau bei stark deletierten SNPs, über türkis bis hin zu grün bei schwach deletierten. SNPs, die in normaler Kopiezahl vorlagen, wurden schwarz dargestellt. Das Spektrum der Zugewinne reichte von gelb bei schwachen Zugewinnen bis hin zu rot bei starken.

Es fiel auf, dass Deletionen in zwei verschiedenen „Stärken“ auftraten, die zum einen durch grüne Farben (Ratio -0,2 - -1,2) und zum anderen durch blaue Farbtöne (Ratio < -1,2) dargestellt wurden. Es scheint wahrscheinlich, dass es sich hierbei um heterozygote (grün) und homozygote (blau) Deletionen handeln könnte.

Die Heatmaps sollen eine genauere Analyse der vorliegenden Array-CGH-Daten ermöglichen, indem sie durch die oben beschriebene Farbkodierung aus heterozygoten Deletionen hervorstechende homozygote Deletionen auf Zielgene zu lokalisieren helfen und darüberhinaus eine genauere Betrachtung einer Übereinstimmung der Start- und Endpunkte der verschiedenen Deletionen oder Zugewinne bezüglich ihrer Lokalisation auf einem oder mehrerer Gene erlauben.

3. Resultate und Diskussion

3.0 Einführung

Größere vorangegangene CGH-Array-Analysen hatten folgende Auflösung und Umfang:

Lapointe: BAC-Array mit 22.279 Genen, n=64 (22)

Ishkanian: BAC-Array mit 26.819 Genen, n=24 (21)

Kobayashi: Vysis CGH Translation Kit, n=22 (23)

Watson: BAC-Array mit 26.363 Genen, n=18 (49)

Sun: Meta-Analyse von 41 publizierten CGH-Studien, n=872 (24)

Taylor: Agilent 244k aCGH microarray, n=181 (25)

In unserer Analyse wurden DNA-Kopiezahlveränderungen auf praktisch allen Chromosomen gefunden. In den 72 Primärtumoren zeigten sich im Schnitt 14,4 Veränderungen je Tumor (min.: 0; max.: 80 (IGP 57); insgesamt 1036) und in den 5 Zelllinien durchschnittlich 17,6 Veränderungen (min.: 11 (X22RV1); max.: 35 (PC3); insgesamt 88). Dabei waren Deletionen häufiger als Zugewinne: In den Primärtumoren fanden sich durchschnittlich 12,0 Verluste (insgesamt 866) und 2,4 Zugewinne (insgesamt 170), in den Zelllinien 10,2 Verluste (insgesamt 51) und 7,4 (insgesamt 37) Zugewinne.

In Tabelle 3 und Tabelle 4 sind die am häufigsten deletierten und zugewonnenen Bereiche mit einer Frequenz von größer gleich 4 (5,6%) zusammengefasst. Tabelle 5 zeigt alle High Level Amplifikationen, die auf gencodierende Bereiche kartiert wurden. In Tabelle 6 werden die Ranglisten der häufigsten Deletionen in der Meta-Analyse von Sun et al. (24) und der Array-CGH-Studie von Taylor et al. (25) den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gegenübergestellt.

Tabelle 3: Übersicht über alle häufig deletierten Bereiche (Deletionsfrequenz ≥ 4)

Chromosomen-Bande	Deletions-Frequenz	Größe der deletierten Region (Mb)	Gene in der Region (n)	Putative Kandidaten-Tumorsuppressorgene
1p36	4 (5,6%)+LNCaP	0,05	1	unbekannt
1p36	4 (5,6%)+LNCaP	1,8	14	AOF2, ASAP3, E2F2, ID3
1q42	6 (8,3%)+PC3	1,3	10	TOMM20, ARID4B
2p21	7 (9,7%)	0,05	1	THADA
2p22	4 (5,6%)+LNCaP	0,3	2	MSH2
2q21	9 (12,5%)	1,2	3	LYPD1
3p13-3p14	9-11 (12,5-15,3%)	ca. 2	7	FOXP1, RYBP
4q34	4 (5,6%)	1,2	3	NEIL3
5q11	8 (11,1%)	1	5	IL6ST, MAP3K1
5q13	12 (16,7%)	6,5	36	ENC1, MAP1B, BTF3, TAF9, RAD17, BIRC1
5q14	6 (8,3%)	1,5	2	unbekannt
5q21	10-12 (13,9%-16,7%)	4,5	6	EFNA5, CHD1
6q13-6q21	15 (20,8%)+LNCaP	2,1	14	RRAGD, ANKRD6, CASP8AP2, BACH2, MAP3K7
6q21	15 (20,8%)	3	28	SESN1, FOXO3, CD164
7q37	4 (5,6%)	0,17	2	unbekannt
7q36	4 (5,6%)	0,002	1	unbekannt
8p12-8p22	12 (16,7%)	0,5	2	LPL
8p12-8p22	12 (16,7%)	1,7	30	NRG1, PSD3 (beide nicht im kleinsten Bereich), NKX3-1
8q12	4 (5,6%)	2,4	4	unbekannt
8q21	4 (5,6%)	0,5	1	unbekannt
8q23	5 (6,9%)	0,4	1	CSMD3
8q24	5 (6,9%)	0,1	2	unbekannt
10p15	5 (6,9%)	3,4	12	unbekannt
10p14	5 (6,9%)	8,1	6	unbekannt
10p13	4 (5,6%)	0,2	1	unbekannt
10p13	4 (5,6%)	1,4	13	unbekannt
10p12	4 (5,6%)	0,4	3	unbekannt
10p12	4 (5,6%)	1,8	7	unbekannt
10p12	4 (5,6%)	0,1	1	unbekannt
10p11	5 (6,9%)	0,2	1	unbekannt
10q23	13 (18,1%)+PC3 und LNCaP	0,8	3	PTEN
11q23	4 (5,6%)	5,5	40	unbekannt
12p13	11 (15,3%)	3	24	ETV6, CDKN1B
12q24	5 (6,9%)	0,07	2	NCOR2

Chromosomen-Bande	Deletions-Frequenz	Größe der deletierten Region (Mb)	Gene in der Region (n)	Putative Kandidaten-Tumorsuppressorgene
13q14	12 (16,7%)	4	35	RB1
16q12	5 (6,9%)	0,3	2	unbekannt
16q13	5 (6,9%)	2	48	unbekannt
16q24	18 (25%)	0,6	4	ATBF1 (nicht im kleinsten Bereich)
17p13	9 (12,5%)+LNCaP	0,4	27	P53 (nicht im kleinsten Bereich)
17q12	6 (8,3%)	0,9	13	unbekannt
17q12	6 (8,3%)	0,2	10	unbekannt
17q21	12 (16,7%)+LNCaP	0,5	14	unbekannt
17q21	16 (22,2%)	0,01	1	unbekannt
18q21	4 (5,6%)	0,4	3	CDH20
18q21	4 (5,6%)	0,1	1	unbekannt
18q22	4 (5,6%)	0,02	1	unbekannt
18q22-18q23	4 (5,6%)	1	1	unbekannt
20p12	5 (6,9%)+DU145	0,5	1	unbekannt
20q11	4 (5,6%)	0,1	5	unbekannt
20q11	4 (5,6%)	0,6	11	Unbekannt
20q13	4 (5,6%)	0,4	2	Unbekannt
20q13	5 (6,9%)	0,005	1	BCAS1
21q22	14 (19,4%) insgesamt	3	19	TMPRSS2:ERG Fusionsgen

Tabelle 4: Übersicht über alle häufig zugewonnenen Bereiche (Zugewinnfrequenz ≥ 4)

Chromosomen-Bande	Zugewinn-Frequenz	Größe der zugewonnenen Region (Mb)	Gene in der Region (n)	Putative Kandidaten-Onkogene
1q31-1q32	4 (5,6%)+PC3	0,7	1	Unbekannt
1q41	4 (5,6%)+PC3	1,7	4	ESRRG, GPATCH2
8p11	9 (12,5%)	6,3	56	FGFR1
8p23	8 (11,1%)	2,5	11	Unbekannt
8q13-8q22	7 (9,7%)	28,8	ca. 100	TPD52, MYC auf 8q24 (8,3%)
16p13	5 (6,9%)	2,9	9	Unbekannt
17q21	9 (12,5%)+PC3	0,1	1	Unbekannt

Tabelle 5: Übersicht über alle auf gencodierende Bereiche fallenden High Level Amplifikationen

Chromosomen-Bande	Zugewinn-Frequenz	Davon High Level:	Größe der amplifizierten Region (Mb)	Gene in der Region (n)	Putative Kandidaten-Onkogene
1q24	3(4,2%)+PC3	IGP25+PC3	0,7	5	Unbekannt
1q32	4(5,6%)+PC3	PC3	0,7	1	NR5A2
3p14	BPH-1	BPH-1	2	4	unbekannt
8q12	5(6,9%)	IGP51	0,2	1	XKR4
8q12	5(6,9%)	IGP51	0,3	1	IFITM8P
8q24	6(8,3%)+PC3	PC3	0,4	1	ADCY8

Tabelle 6: Vergleich der Ranglisten der häufigsten Deletionen in der Meta-Analyse von Sun et al. (24) und der Array-CGH-Studie von Taylor et al. (25) mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit

Rang	Sun et al. (n=872)		Taylor et al. (n=181)		Vorliegende Arbeit (n=72)	
	Genort	Deletion (%)	Genort	Deletion (%)	Genort	Deletion (%)
1	8p11-8p21	34.1	8p11-8p21	78.3	16q24	25
2	13q14-13q21	28.0	6q12-6q21	62.4	6q13-6q21	20,8+LNCaP
3	6q14-6q21	22.2	12p12-12p13	61.3	21q22	19,4
4	16q13-16q24	17.9	13q14	47.4	10q23	18,1+PC3 und LNCaP
5	18q12-18q23	12.8	16q24	37.6	17q21	16,7+LNCaP
6	5q13-5q21	13.1	10q23	34.0	8p12-8p22	16,7
7	2q21-2q22	12.4	2q14-2q22	30.1	5q13	16,7
8	10q23	11.8	5q21	26.3	5q21	16,7
9			17p13	26.3	13q14	16,7
10			3p14	21.2	3p13-3p14	15,3
11					12p13	15,3

Der Vergleich der Ranglisten der häufigsten Deletionen in der Meta-Analyse von Sun et al. (24) und der Array-CGH-Studie von Taylor et al. (25) mit unseren Ergebnissen zeigt, dass diese sehr gut mit den Daten der anderen Studien korrespondieren (Tabelle 6). Es gibt zwar Unterschiede in der jeweiligen Reihenfolge, aber es ist festzustellen, dass alle Genorte, die in den beiden anderen Studien gemeinsam zu den zehn am häufigsten deletierten gezählt wurden, auch in unserer Rangliste der zehn häufigsten Deletionen auftauchen. Eine Ausnahme bildet die Bande 2q21-2q22, auf der in unserer Untersuchung allerdings auch 12,5% aller Fälle Deletionen aufwiesen.

In der Meta-Analyse von Sun et al. (24) wurden die Deletionen der einzelnen Genorte mit einer Häufigkeit beschrieben, die unseren Daten sehr nahe kommt. Taylor et. al. (25) kamen

durchweg auf deutlich höhere Deletionsfrequenzen. Dies kann verschiedene Gründe haben. Zum einen können unterschiedliche Schwellenwerte benutzt worden sein, bei denen eine Abweichung des untersuchten Gewebes vom Normgewebe registriert und somit eine abweichende Kopiezahl vermerkt wird. Abgesehen davon könnten auch in der Auswertung Abweichungen von der Nulllinie mit geringerer Amplitude als bei uns für bedeutsam eingestuft und so eine höhere Deletionsfrequenz festgestellt worden sein.

Für eine wichtige Erkenntnis ist dies nicht von Belang: Unsere Daten stimmen mit den wichtigsten veröffentlichten Studien sehr gut überein und können somit als vertrauenswürdig angesehen werden. Unsere Analyse war also erfolgreich.

Im Folgenden werden die gefundenen chromosomalen Veränderungen für jedes Chromosom einzeln dargestellt und besprochen.

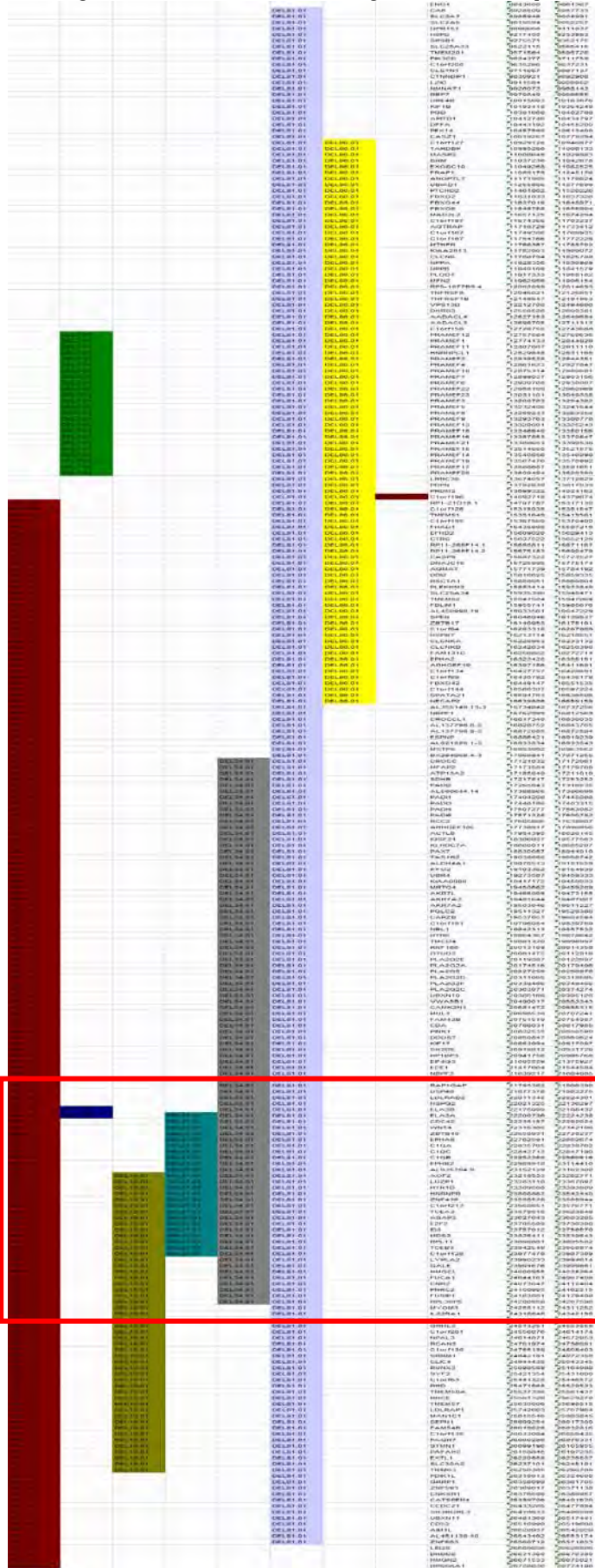
3.1 Chromosom 1

Deletionen

Chromosom 1p

Auf Chromosom 1p zeigten sich in 17 Prostatakarzinomen und 2 Zelllinien Deletionen, die sich grob in 3 Bereichen (1p36, 1p32, 1p21) konzentrierten. Allerdings zeigten sich nur im Bereich 1p36 Übereinstimmungen der Deletionen in den verschiedenen Fällen.

Abbildung 3: Übersicht: Schematische Kartierung der Deletionen auf 1p



Im Bereich 1p36 zeigten 4 Prostatakarzinome Deletionen von 1,8Mb (TB937) bis 18Mb (IGP39) Größe. Diese bildeten einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von 712kb Länge (Abbildung 5). Der Fall mit der Bezeichnung TB1096 wurde nicht zur Auswertung herangezogen, da er aus dem gleichen Prostatakarzinom gewonnen worden war wie der Fall IGP39. TB1096 wies eine sehr kleine Deletion (51kb) auf, die etwas außerhalb des kleinsten gemeinsamen Bereiches lag (Pfeil in Abbildung 5). Innerhalb der kleinen, 51kb großen Deletion in TB1096 fand sich lediglich 1 Gen (ELA3A), welches auch in 3 anderen Fällen deletiert war. Bei diesem Gen handelt es sich um eine Pankreas-spezifische Protease. Eine Funktion als Tumorsuppressorgen scheint dementsprechend eher nicht wahrscheinlich. In den Kopiezahlprofilen (Abbildung 4) zeigte sich dieser Befund als wenig überzeugend und deutet auf einen Artefakt hin. Der Befund wurde daher nicht weiter verfolgt. Im kleinsten gemeinsam deletierten Bereich waren 14 Gene lokalisiert (Abbildung 5). Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich war auch in der Zelllinie LNCaP deletiert, die an dieser Stelle eine Deletion von 11,9Mb aufwies.

Von diesen Genen ist AOF2, auch bekannt als LSD1, eine Lysin-spezifische Demethylase, als Ko-Suppressor im Kontext der p53 Sumoylierung bekannt. Das Protein ist Teil verschiedener Histon-Deacetylierungs-Komplexe und verhindert die Transkription verschiedener Gene, indem es als Histon-Demethylase wirkt (50).

HTR1D hingegen kodiert für den Serotonin-Rezeptor 1D. Es existieren Studien mit Serotonin-Antagonisten an Prostata-Tumoren, die eine aktivierende Funktion von Serotonin bei der Proliferation der Tumorzellen nahelegen, weshalb eine Deletion dieses Rezeptors vor dem Hintergrund der früheren Studien nicht als tumorförderlich erscheint (51).

ASAP3 kodiert für ein Protein einer Untergruppe von ADP-Ribosylierungs-Faktoren, das die Zelldifferenzierung und Migration fördert. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung der Expression dieses Gens die Zellmigration verlangsamt, was im Hinblick auf Tumoren bezüglich der Invasivität und Metastasierungsfähigkeit eine Rolle spielen könnte (52).

Bei E2F2 handelt es sich um ein Gen, das für einen Transkriptionsfaktor der E2F-Familie kodiert. Dieser spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Zell-Zyklus und kann als Tumor-Suppressorgen bezeichnet werden. Er bindet Zell-Zyklus abhängig spezifisch an das Retinoblastoma-Protein pRB. Es gibt außerdem Studien, die besagen, dass E2F2 die tumorsupprimierende Wirkung von P53 verstärkt (53) und welche, die nahelegen, dass E2F2 Myc-induzierter Proliferation und Tumorigenese entgegenwirkt (54). Darüberhinaus gibt es eine Studie, bei der anhand von LNCaP-Zellen die genaue Wirkung von PTEN auf den Zell-Zyklus Arrest untersucht wurde. Hierbei kam heraus, dass nach Induktion von PTEN die Zellen eine veränderte Expression zahlreicher G1-Zell-Zyklus-Regulatoren aufwiesen. Einer von diesen, E2F2, wurde hiernach weniger exprimiert (55).

Auch bei ID3 handelt es sich um ein Gen, das für ein Protein kodiert, das auf den Zellzyklus einwirkt. Dieses Protein gehört zur Familie der Helix-Loop-Helix Proteine und inhibiert die Transkription der DNA. Es scheint außerdem das Potential zur Metastasierung von Tumorzellen herabzusetzen (56).

Abbildung 4: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1p36 Deletionen

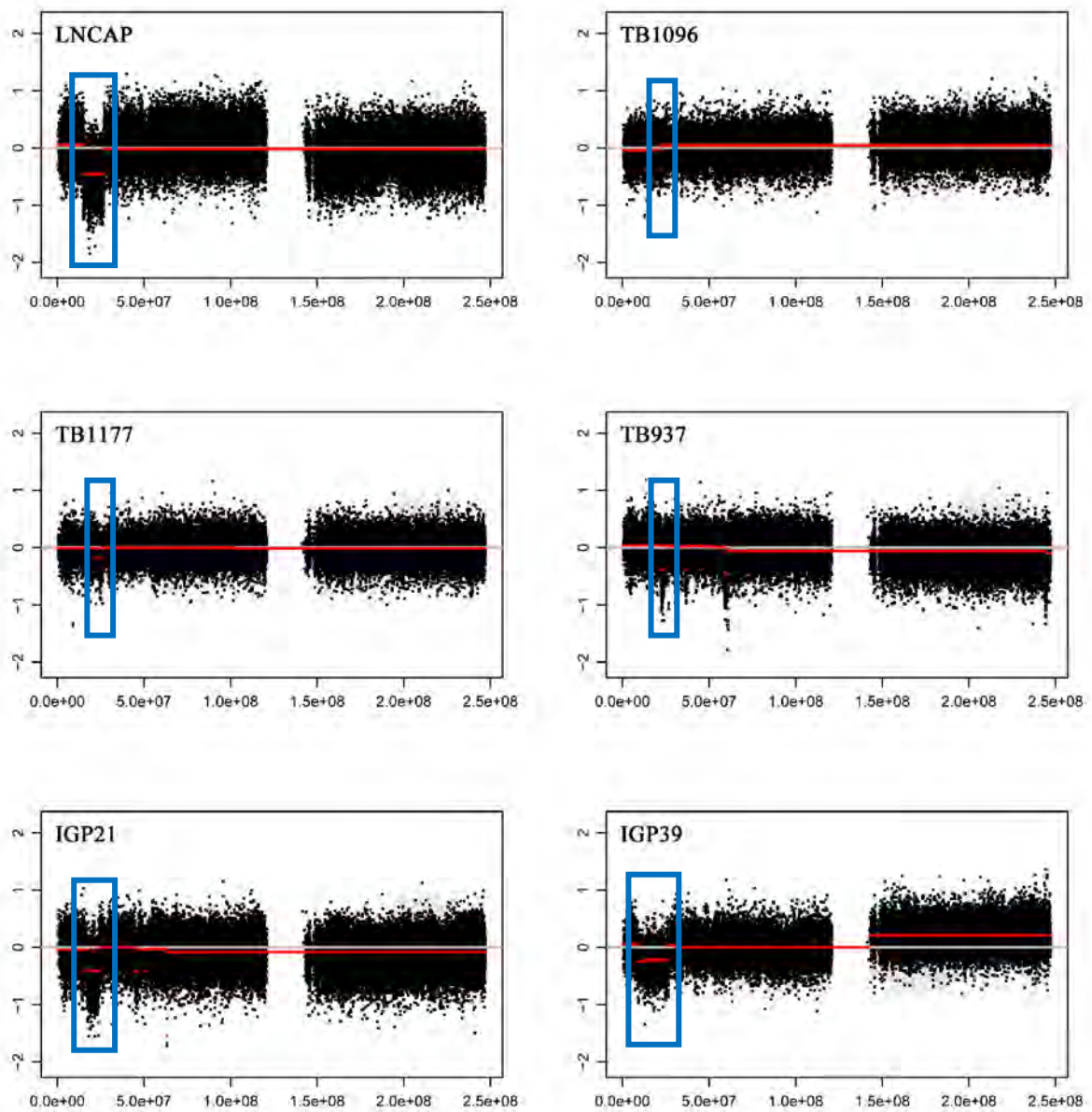


Abbildung 5: Schematische Kartierung der Deletionen auf 1p36

LNCaP	TB1096	TB1177	TB937	IGP21	IGP39			
DEL3.01				DEL34.01	DEL81.01	ALPL	21708445	21777492
DEL3.01				DEL34.01	DEL81.01	RAP1GAP	21795302	21868390
DEL3.01				DEL34.01	DEL81.01	USP48	21877378	21982275
DEL3.01				DEL34.01	DEL81.01	LDLRAD2	22011345	22024301
DEL3.01				DEL34.01	DEL81.01	HSPG2	22021325	22136297
DEL3.01	DEL7.02			DEL34.01	DEL81.01	ELA3B	22175999	22188432
DEL3.01	DEL7.02		DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	ELA3A	22200736	22224238
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	CDC42	22235157	22292024
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	WNT4	22316385	22342106
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	ZBTB40	22650931	22730237
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	EPHA8	22762591	22802674
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	C1QA	22835705	22838762
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	C1QC	22842713	22847190
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	C1QB	22852269	22860616
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	EPHB2	22909918	23114410
DEL3.01			DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	ALDOSE704.0	23152129	23162388
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	AOF2	23218533	23282771
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	LUZP1	23283110	23367897
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	HTR1D	23389580	23393809
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	HNRNPR	23508863	23543440
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	ZNF436	23558528	23568944
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	C1orf213	23568051	23576771
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	TCEA3	23579510	23623848
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	ASAP3	23627643	23683285
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	E2F2	23705509	23730300
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	ID3	23757012	23758570
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	MDS2	23826411	23839643
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	RPL11	23890881	23895502
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	TCEB3	23942549	23958974
DEL3.01		DEL18.01	DEL27.01	DEL34.01	DEL81.01	C1orf128	23977470	23987309
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	LYPLA2	23998233	23994614
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	GALE	23994676	23999881
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	HMGCL	24000955	24025264
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	FUCA1	24044161	24067408
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	CNR2	24073047	24112404
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	PNRC2	24158905	24162515
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	FUSIP1	24163881	24179408
DEL3.01		DEL18.01		DEL34.01	DEL81.01	RPL36P5	24206958	24207596
DEL3.01		DEL18.01			DEL81.01	MYOM3	24255112	24311252
DEL3.01		DEL18.01			DEL81.01	IL22RA1	24318848	24342198

Chromosom 1q

Auf Chromosom 1q zeigten sich vorherrschende Deletionen im Bereich 1q23-1q25 und 1q42-1q43.

Während der Bereich auf Bande 1q23 aufgrund der Kartierung der vorliegenden Deletionen keine deutlichen Hinweise auf einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich gab, zeigte sich auf 1q42 ein etwa 1,3Mb großer Bereich, der in 6 Prostatakarzinomen und der Zelllinie PC3 deletiert war (Abbildung 7). In dieser Region waren 10 Gene lokalisiert.

1q42

Eine Tumorsuppressorfunktion könnte vor allem das Gen TOMM20 haben. In einer Studie von 2007 wurde gezeigt, dass TOMM20 als Translokase der äußeren Mitochondrien-

Membran eine Funktion als Bax-Rezeptor hat und eine wichtige Rolle in der Bax-vermittelten Apoptose spielt (57).

Ein weiteres, im Hinblick auf die Tumorentstehung interessantes Gen, das im deletierten Bereich lag, ist ARID4B. Dieses Gen kodiert für ein Protein, das eine ähnliche Sequenz wie das Retinoblastoma-binding-protein 1 aufweist. Es wirkt als Repressorgen, wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem SIN3A Korepressor-Komplex (58).

Eine weitere Tatsache, die diesen Bereich betreffend nicht unerwähnt bleiben sollte, ist, dass die Startpunkte der mit 16,5Mb sehr langen Deletionen in den Fällen IGP25 und IGP82 nur 33,9kb auseinanderlagen und somit das gleiche Gen, SIPA1L2 , als erstes deletierten. Beide endeten auf exakt demselben Marker am Telomer.

Abbildung 6: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q42 Deletionen

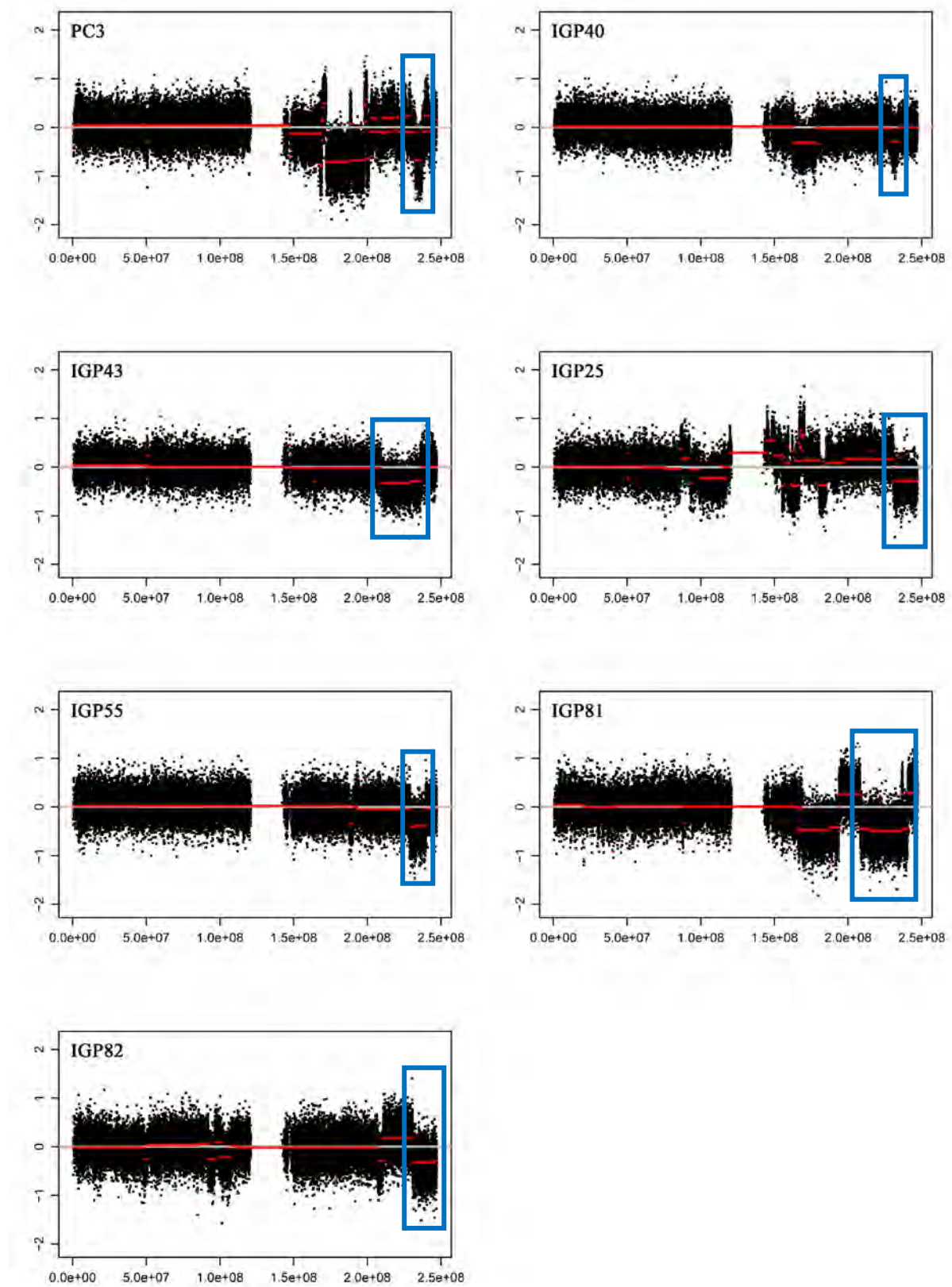


Abbildung 7: Schematische Kartierung der Deletionen auf 1q42

PC3	IGP40	IGP43	IGP25	IGP55	IGP81	IGP82			
		DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		FAM89A	229221558	229242608
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		TRIM67	229365297	229423937
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		C1orf131	229426132	229443547
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		GNPAT	229443583	229480153
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		EXOC8	229535122	229540221
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		C1orf124	229540305	229556611
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		EGLN1	229568054	229627413
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		TSNAX	229731022	229768890
	DEL82.02	DEL84.01		DEL216.02	DEL221.05		DISC1	229829184	230243637
	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	SIPA1L2	230600334	230763927
	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	KIAA1383	231007812	231012715
	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	C1orf57	231152993	231180842
	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	PCNXL2	231186505	231498082
	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	MAP3K19	231530137	231587517
	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	KCNK1	231816373	231874607
	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	SLC6A5	232107147	232526872
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	C1orf31	232575836	232586416
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	TARBP1	232593682	232681472
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	IRF2BP2	232806638	232811894
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	TOMM20	233339283	233358754
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	RBM34	233361573	233391194
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	ARID4B	233396833	233558155
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	GGPS1	233558376	233574463
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	TBCE	233597351	233678901
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	B3GALNT2	233679890	233734404
DEL1.02	DEL82.02	DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	GNG4	233777610	233880677
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	LYST	233930984	234030843
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	NID1	234205764	234295104
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	GPR137B	234372497	234440790
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	ERO1LB	234447084	234511908
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	EDARADD	234624303	234714631
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	AL136105.9	234625339	234714631
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	LGALS8	234748188	234779619
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	HEATR1	234780594	234834437
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	ACTN2	234916422	234993863
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	MTR	235025341	235130585
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	AL359259.18	235130884	235131321
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	MT1P2	235234110	235234295
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	RYR2	235272128	236063911
DEL1.02		DEL84.01	DEL89.02	DEL216.02	DEL221.05	DEL222.05	ZP4	236112333	236120558
DEL1.02			DEL89.02	DEL216.02		DEL222.05	AL359551.13-2	236710323	236715947
			DEL89.02	DEL216.02	DEL221.06	DEL222.05	CHRM3	237858996	238139338
			DEL89.02	DEL216.02	DEL221.06	DEL222.05	FMN2	238321604	238711086
			DEL89.02	DEL216.02	DEL221.06	DEL222.05	GREM2	238719498	238842085
			DEL89.02	DEL216.02	DEL221.06	DEL222.05	RGS7	239005438	239587153
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	FH	239727526	239749677
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	KMO	239762057	239825566
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	OPN3	239823075	239870324
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	CHML	239858778	239865855
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	WDR64	239882203	240031580
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	EXO1	240078158	240119670
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	MAP1LC3C	240225415	240228998
			DEL89.02		DEL221.06	DEL222.05	PLD5	240318312	240754621
			DEL89.02			DEL222.05	AL606534.15-1	241283859	241285412

Zugewinne

Chromosom 1p

Auf Chromosom 1p wurden nur 2 geringgradige Zugewinne in dem Fall IGP25, sowie ein Zugewinn in der Zelllinie DU145 gefunden. Die centromerwärts gelegenen Zugewinne in IGP25 und DU145 setzten sich hinter dem Centromer auf dem q-Arm fort.

Chromosom 1q

Nebst den oben beschriebenen Zugewinnen gab es auf Chromosom 1q 11 Zugewinne in 5 verschiedenen Prostatakarzinomen, sowie 3 in der Zelllinie PC3. Es kam hierbei zu 3 minimal überlappenden Bereichen, die nachfolgend beschrieben werden. 2 Zugewinne (IGP39 und IGP38) erstreckten sich über 104 und 94 Megabasen und somit fast über den gesamten q-Arm. Dementsprechend waren sie bei allen nachfolgend beschriebenen überlappenden Bereichen ebenfalls zugewonnen.

1q24

Der erste kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich lag auf der Bande 1q24 und war in 3 Prostatakarzinomen sowie in der Zelllinie PC3 zugewonnen (Abbildung 8). Der längste Zugewinn erstreckte sich über 104Mb (s.o.), der kürzeste über 3,5Mb. Der kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich umfasste 700kb. In diesem Bereich lagen 5 Gene (Abbildung 9), die gemäß aktuellen Annahmen zu ihrer Funktion eher keine Rolle für die Tumorentstehung oder -progression zu spielen scheinen. Es muss aber konstatiert werden, dass dieser Bereich durch 2 sehr komplexe Fälle definiert wurde und deswegen mit Vorsicht zu betrachten ist.

Abbildung 8: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q24 Zugewinnen

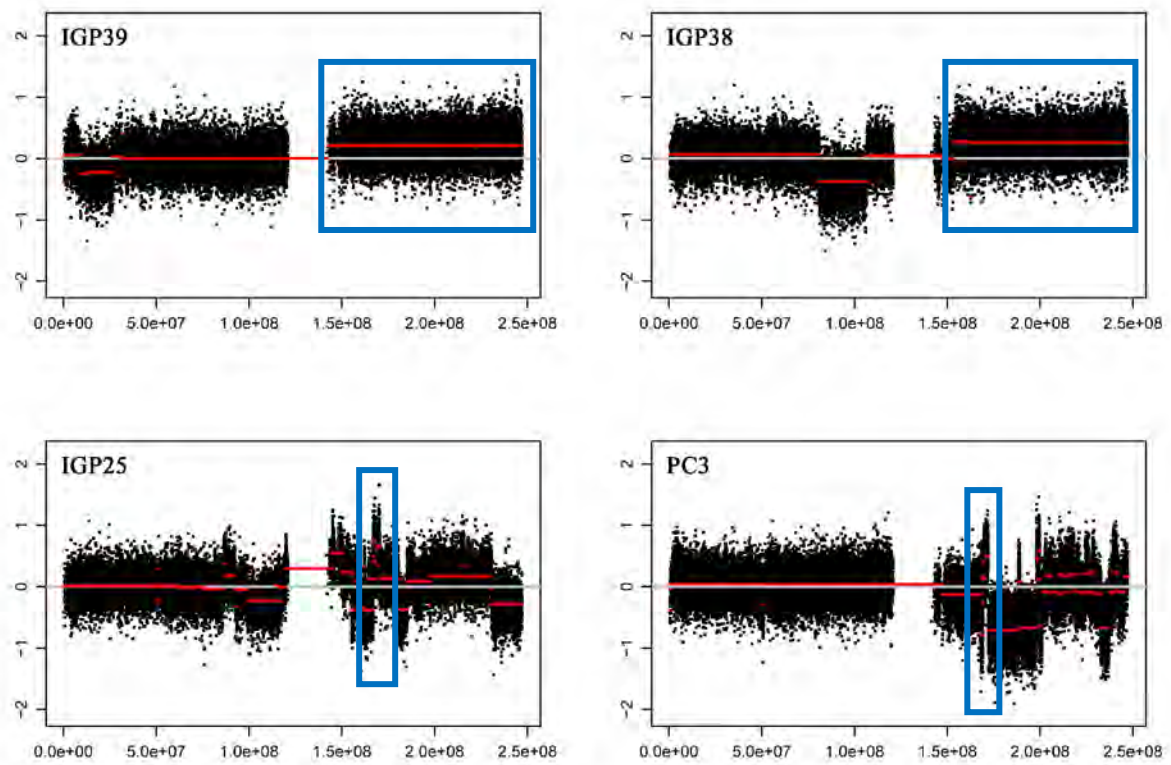


Abbildung 9: Kartierung der Zugewinne auf 1q24

IGP39 IGP38 IGP25 PC3

AMP133.01	AMP134.01			XCL2	166776626	166779859
AMP133.01	AMP134.01			XCL1	166812480	166817939
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		DPT	166931331	166965052
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		ATP1B1	167341559	167368584
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		NME7	167368399	167603810
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		BLZF1	167603818	167632402
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		C1orf114	167630732	167663294
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		SLC19A2	167699771	167721865
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		F5	167747816	167822393
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		SELP	167824661	167866004
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		SELL	167926434	167947461
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		SELE	167958406	167969831
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		C1orf156	168028294	168030731
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		C1orf112	168030851	168088853
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		SCYL3	168088839	168129670
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		KIFAP3	168157091	168310503
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		METTL11B	168381873	168403501
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		GORAB	168767894	168789208
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		PRRX1	168899937	168975165
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		C1orf129	169171260	169250025
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		FMO3	169326660	169353583
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		FMO6P	169373503	169397326
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		FMO2	169421012	169446648
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		FMO1	169484271	169521737
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03		FMO4	169519597	169577818
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03	AMP136.01	BAT2D1	169721290	169829273
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03	AMP136.01	MYOC	169871182	169888434
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03	AMP136.01	VAMP4	169935923	169977837
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03	AMP136.01	METTL13	170017384	170033480
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03	AMP136.01	DNM3	170077261	170648480
AMP133.01	AMP134.01	AMP135.03	AMP136.01	DNM3	170077261	170648480
AMP133.01	AMP134.01			C1orf105	170656453	170704590
AMP133.01	AMP134.01			PIGC	170677220	170679853
AMP133.01	AMP134.01			C1orf9	170768112	170847594
AMP133.01	AMP134.01			FASLG	170894777	170902637
AMP133.01	AMP134.01			TNFSF18	171275723	171286726
AMP133.01	AMP134.01			TNFSF4	171419494	171443094
AMP133.01	AMP134.01			ALG45568.9	171653711	171697124
AMP133.01	AMP134.01			PRDX6	171713109	171724589
AMP133.01	AMP134.01			SLC9A11	171736227	171838856
AMP133.01	AMP134.01			ANKRD45	171844098	171905624
AMP133.01	AMP134.01			KLHL20	171950703	172022446
AMP133.01	AMP134.01			CENPL	172035311	172060083
AMP133.01	AMP134.01			DARS2	172060581	172094305
AMP133.01	AMP134.01			ZBTB37	172103843	172122397
AMP133.01	AMP134.01			SERPINC1	172139562	172153096

1q31-1q32

Der zweite kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich lag auf der Bande 1q31-1q32. Er war in 4 Prostatakarzinomen kongruent zugewonnen. Auch hier umfasste der längste Zugewinn wieder 104Mb (s.o.), der kürzeste umfasste 14,3Mb. Dieser Zugewinn definierte auch den kleinsten gemeinsamen Bereich. Die Zelllinie PC3 wies innerhalb dieses Bereichs ebenfalls einen Zugewinn auf, einen schmalen, stark amplifizierten Peak von 700kb Länge. Auf diesem Peak lag nur ein Gen, NR5A2.

NR5A2 gehört zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren. Es kodiert für ein Protein, das an einen Enhancer von Hepatitis B-Virus Genen binden kann, was bedeutsam für deren Expression und Regulierung ist. Außerdem ist es der Hauptregulator des CYP7A Gens und scheint ebenfalls einige Pankreas-spezifische Gene zu regulieren sowie eine Rolle in der embryonalen Entwicklung zu spielen (59).

Die übrigen Gene im kleinsten gemeinsamen Bereich, werden diesmal nicht aufgelistet, da es sich hierbei um 141 Gene handelt, was die Aussagekraft über diesen Zugewinn sehr einschränkt.

Abbildung 10: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q31-32 Zugewinnen

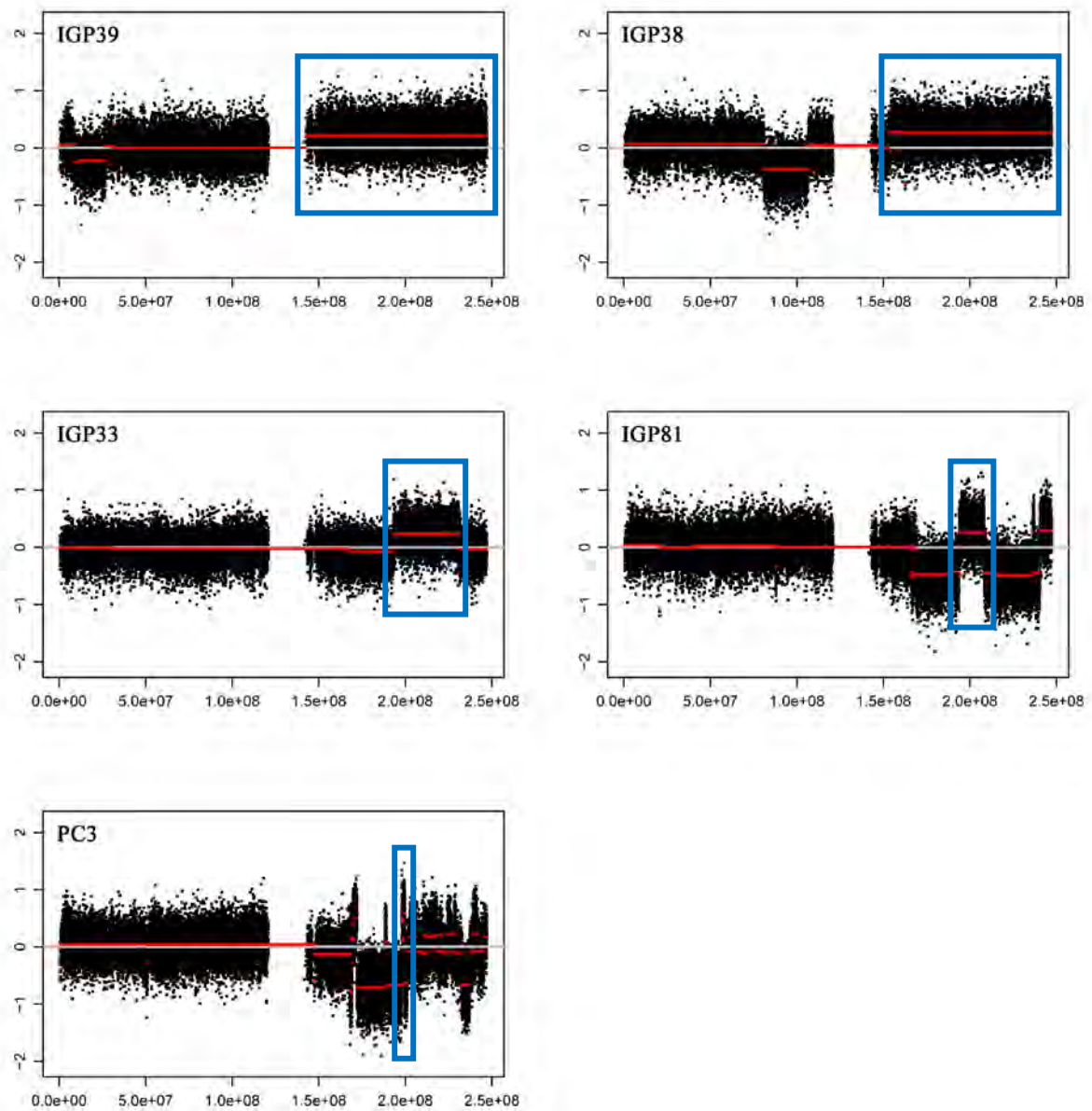


Abbildung 11: Kartierung der Zugewinne auf 1q31-32

IGP39	IGP38	IGP33	IGP81	PC3			
AMP133.01	AMP134.01				B3GALT2	191414825	191422365
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		KCNT2	194461536	194844122
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CFH	194887764	194983255
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CFHR3	195010553	195031160
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CFHR1	195055484	195067940
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CFHR4	195123835	195154386
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CFHR2	195179634	195194979
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CFHR5	195213331	195245429
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		F13B	195274944	195303020
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		ASPM	195319885	195382287
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		ZBTB41	195389437	195436295
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CRB1	195504031	195714207
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		AL139136.17	195745397	196011060
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		DENND1B	195788008	196011078
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		C1orf53	196138400	196143110
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		LHX9	196148244	196168344
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		NEK7	196392744	196558173
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		ATP6V1G3	196758975	196776698
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		PTPRG	198871424	198888188
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01	AMP139.01	NR5A2	198263393	198413171
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		C1orf38	198578235	198816185
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		ZNF281	198642053	198645789
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		KIF14	198787930	198856485
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		DDX59	198859666	198905749
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CAMSAP1L1	198975309	199096452
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		GPR25	199108706	199109929
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		C1orf106	199127292	199151486
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		KIF21B	199205143	199259451
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CACNA1S	199275263	199348317
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		TMEM9	199370524	199407325
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		IGFN1	199449165	199464292
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		PKP1	199519203	199568738
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		TNNT2	199594759	199613431
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		LAD1	199616593	199635353
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		TNNI1	199639519	199665617
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		PHLDA3	199701245	199704988
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		CSRP1	199719281	199745207
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		NAV1	199859224	200062720
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		IPO9	200064911	200120045
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		SHISA4	200124655	200128053
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		LMOD1	200130352	200182339
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		TMM17A	200191271	200206410
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		RNPEP	200218389	200241898
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		ELF3	200243696	200251760
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP138.01		GPR37L1	200358652	200365257

1q41

Der dritte kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich lag auf der Bande 1q41. Auch hier war der längste Zugewinn wieder 104Mb lang. Der kürzeste Zugewinn erstreckte sich über 1,7Mb und fand sich in PC3. Weil der kürzeste Zugewinn in den Primärtumoren zu viele Gene beinhaltete um aussagekräftig Zielgene zu fokussieren, definierten wir den kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereich mit diesem Zugewinn in PC3. Dieser war auch in 4 Prostatakarzinomen gemeinsam zugewonnen. In diesem kleinsten gemeinsamen Bereich lagen 4 Gene (Abbildung 13), darunter ESRRG und GPATCH2.

ESRRG kodiert für ein Protein aus der Familie der nukleären Hormonrezeptoren. In der Abwesenheit von Liganden wirkt es Transkriptions-aktivierend, insbesondere an einem

Östrogen-responsivem Element. Ein Grund für eine mögliche Relevanz von ESRRG in der Tumorentstehung könnte darin liegen, dass ESRRG mit dem Hypoxia-inducible-Factor (HIF) interagiert und die HIF-induzierte Transkription mitstimuliert. Der HIF spielt eine wichtige Rolle in schnell wachsenden soliden Tumoren. Er aktiviert Gene, die eine Adaption der Tumorzellen an die hypoxische Umgebung bewirken, wie z.B. durch eine vermehrte Glukose-Aufnahme und die Tumor-Angiogenese (60). Darüberhinaus wurde nachwiesen, dass ESRRG in lobulären Brusttumoren eine Tamoxifen-Resistenz zu vermitteln scheint (61). Allerdings wurde auch in Ovar-Karzinomen festgestellt, dass eine vermehrte Expression von ESRRG mit einem verlängerten Progressions-freien Überleben einherging (62). Yu et al. beschrieben 2007 sogar, dass ESRRG in Prostata-Zellen antiproliferativ und tumorsuppressiv wirke, unter anderem durch eine Induktion von p21 und p27 (63).

Über GPATCH2 ist nicht viel bekannt. Allerdings beschrieben Lin et al. 2009, dass das von diesem Gen kodierte Protein in der großen Mehrzahl der von Ihnen untersuchten Brust-Tumoren überexprimiert wurde. Nachdem man 2 Zelllinien mit siRNA gegen GPATCH2 behandelt hatte, wurde das Wachstum dieser Tumorzellen supprimiert (64).

Abbildung 12: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q41 Zugewinnen

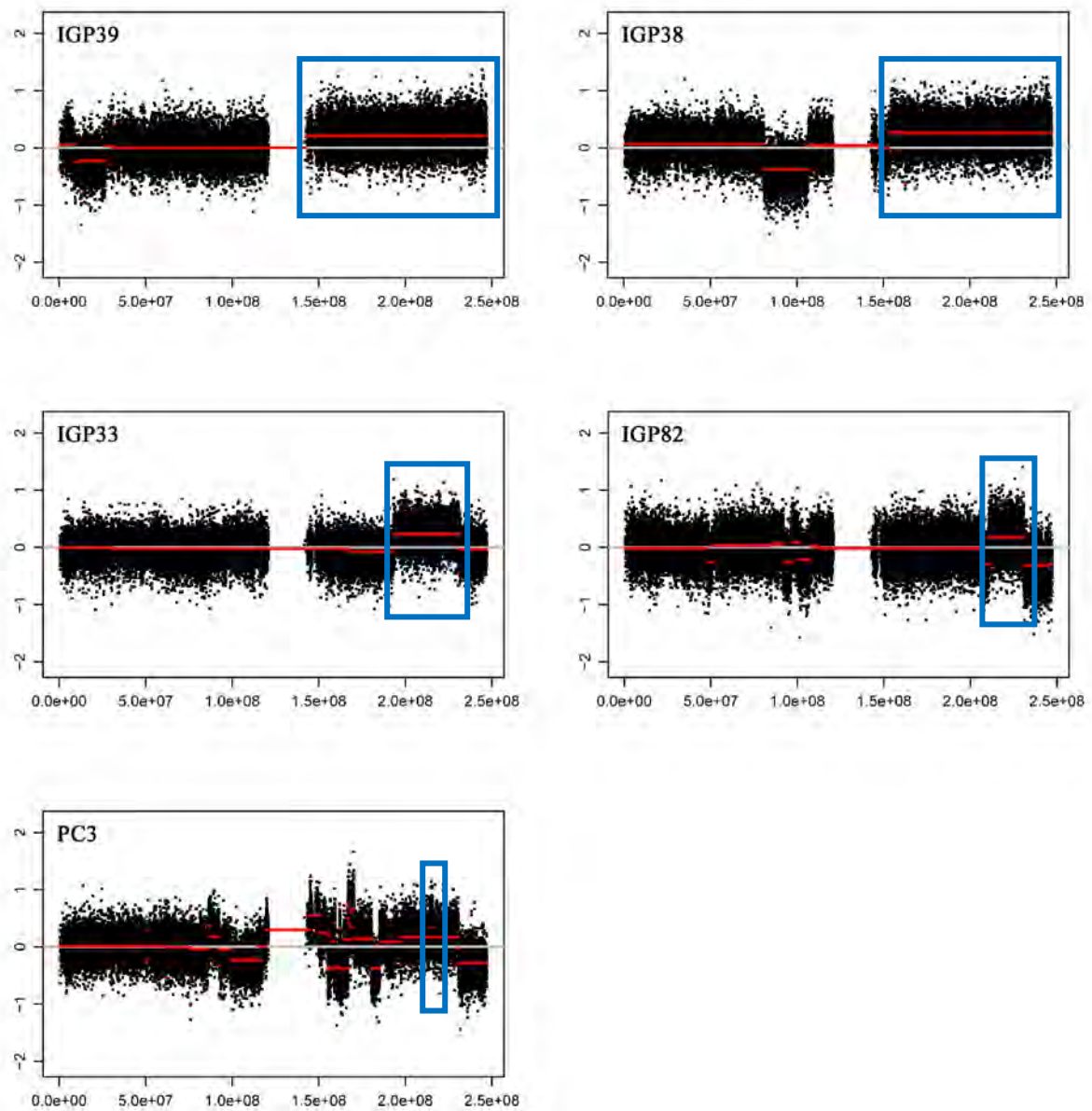


Abbildung 13: Kartierung der Zugewinne auf 1q41

IGP39	IGP38	IGP33	IGP82	PC3			
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			RD3	209717405	209732882
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			SLC30A1	209815006	209818722
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			NEK2	209902738	209915583
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			LPGAT1	209984952	210070737
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			INTS7	210181313	210275507
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			DTL	210275754	210344809
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			PPP2R5A	210525502	210601827
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01			TMEM206	210604441	210654849
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		NENF	210672903	210686343
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		ATF3	210805320	210860740
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		FAM71A	210864439	210866737
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		SNFT	210926383	210939950
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		NSL1	210966118	211031762
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		TATDN3	211031808	211056590
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		C1orf227	211070114	211087614
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		AC104333.2	211092073	211098053
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		FLVCR1	211098220	211135378
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		VASH2	211190477	211231550
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		ANGEL2	211232147	211255791
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		RPS6KC1	211291211	211513430
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		PROX1	212228483	212281219
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		SMYD2	212521199	212577096
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		PTPN14	212597714	212791574
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		CENPF	212843155	212904535
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		KCNK2	213245508	213477059
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		KOTDS	213667856	213681776
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01	AMP141.01	USH2A	213862859	214663361
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01	AMP141.01	ESRRG	214743211	215377720
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01	AMP141.01	GPATCH2	215670457	215871032
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01	AMP141.01	SPATA17	215871289	216107107
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		RRP13	216323232	216377346
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		TGFB2	216586491	216681596
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		LYPLAL1	217413840	217452830
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		SLC30A10	218153471	218168616
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		EPRS	218208567	218286623
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		BPNT1	218297447	218329814
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		IARS2	218334067	218388003
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		RAB3GAP2	218388258	218512419
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		MARK1	218768191	218904421
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		C1orf115	218930167	218939116
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		MOSC2	218988234	219024207
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		MOSC1	219026878	219054352
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		HLX	219119366	219125018
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		DUSP10	219941389	219982084
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		HHIP2	220762225	220788067
AMP133.01	AMP134.01	AMP137.01	AMP140.01		TAF1A	220786452	220829878

3.2 Chromosom 2

Deletionen

Chromosom 2p

Auf Chromosom 2p zeigten insgesamt 14 Prostatakarzinome (19,4%) und 4 der 5 Zelllinien eine oder mehrere Deletionen, die sich jedoch nicht alle eindeutig einem bestimmten überlappenden Bereich zuordnen ließen.

2p21

Immerhin 7 Tumoren (und TB1096, ein Prostatakarzinom, das aufgrund seiner Gewebegleichheit mit Fall IGP39 nicht zur Auswertung herangezogen wurde) zeigten eine

kleinste gemeinsam deletierte Region von etwa 50kb im Bereich 2p21, in der nur ein einziges Gen lokalisiert war, nämlich THADA.

Dieses Gen ist vor allem im Zusammenhang mit Schilddrüsenkarzinomen bekannt, wo es durch Chromosomenbrüche deaktiviert werden kann (65). Auch bei der akuten myeloischen Leukämie sind, wenn auch mit geringer Inzidenz, Fälle von Translokationen auf 2p16 beschrieben, bei denen THADA unter Verdacht steht, ein involviertes Gen zu sein (66).

Abbildung 14: Kopiezahlprofile von Chromosom 2 mit 2p21 Deletionen

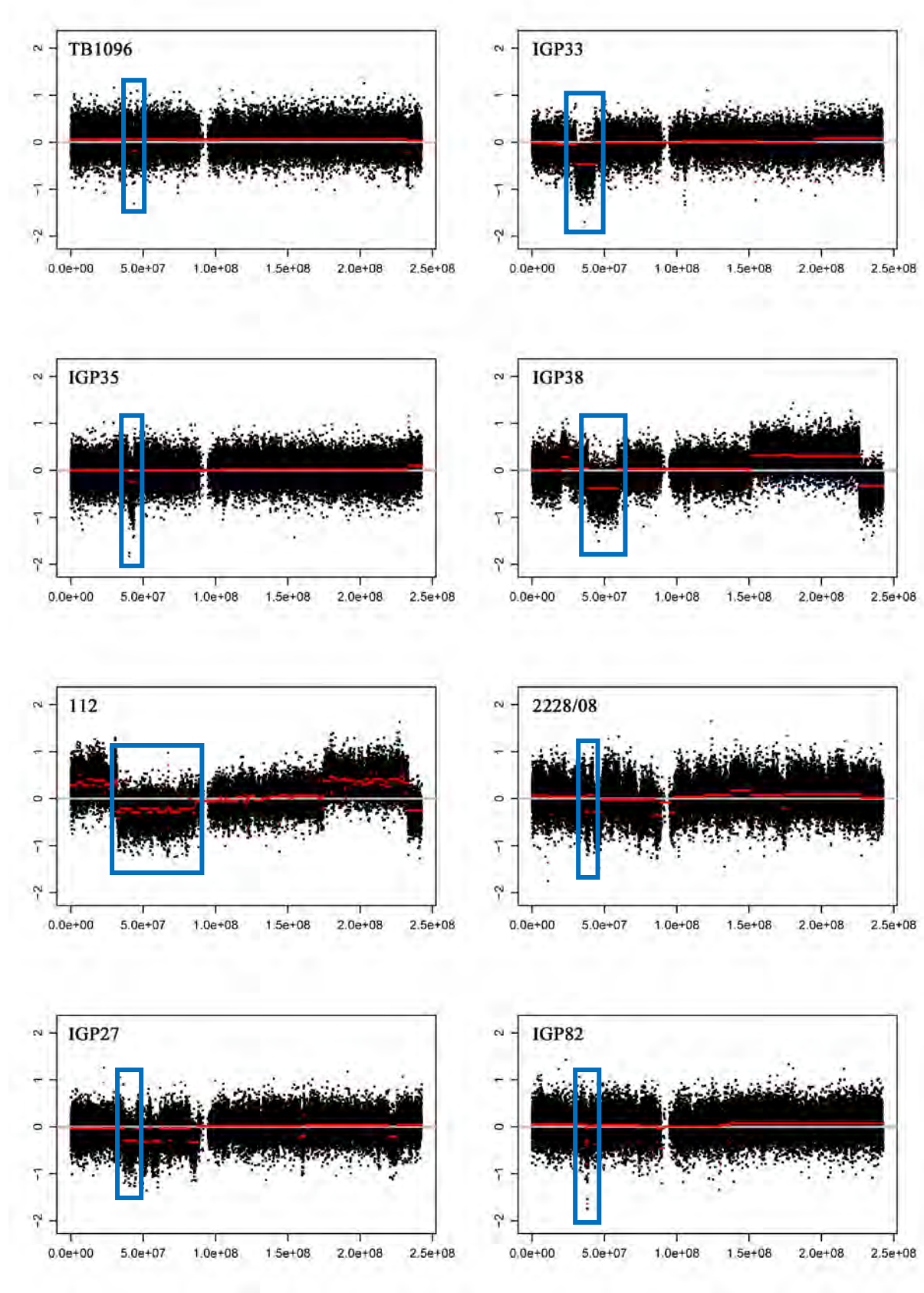


Abbildung 15: Kartierung der Deletionen auf 2p21

TB1096	IGP33	IGP35	IGP38	112	2228/08	IGP27	IGP82
DEL58.01		DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		GEMIN6 38832180 38862611
DEL58.01		DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		DHX57 38878382 38956525
DEL58.01		DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		MORN2 38956636 38963342
DEL58.01		DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		AC019171.3 38970525 39056094
DEL58.01		DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		SOS1 39066331 39201696
DEL58.01		DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		CDKL4 39259192 39310177
DEL58.01		DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		MAP4K3 39329930 39517797
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		TMEM178 39746563 39798605
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		THUMP2 39816951 39859886
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		SLC8A1 40192790 40691697
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		AC104654.3 41972685 41974683
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		AC013480.1 42016012 42034910
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		SGK493 42128664 42139172
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		EML4 42249997 42413192
DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01		DEL105.01		COX7A2L 42429982 42449654
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL105.01		KCNQ3 42522661 42574741
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL105.01		MTA3 42575213 42837591
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	OXER1 42843125 42844905
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	HAAO 42847138 42873245
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	ZFP36L2 43304210 43307249
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	AC010809.3 43307384 43308493
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	THADA 43311479 43676689
DEL7.03	DEL58.01	DEL91.01	DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	PLEKHA2 43747848 43848688
DEL7.03			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	DYNC2L1 43854692 43890645
DEL7.03			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	ABCG5 43893115 43919508
DEL7.03			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	ABCG8 43919607 43959108
DEL7.03			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	LRPPRC 43968391 44076648
DEL7.03			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	PPM1B 44249504 44325029
DEL7.03			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	SLC3A1 44356107 44401464
			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	PREPL 44399406 44442449
			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	C2orf34 44442593 44853233
			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02	DEL105.01	SDX3 45022541 45025894
			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02		SDX2 45085854 45090046
			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02		AC009236.4 45254987 45335584
			DEL92.01	DEL99.01	DEL101.02		SRBD1 45469324 45691907

2p22

Die Zelllinie LNCaP zeigte eine umschriebene, wahrscheinlich homozygote, Deletion auf 2p22, die auch in 4 weiteren Primärtumoren vorkam (Abbildung 16) und mit diesen einen kleinsten gemeinsamen Bereich definierte. In dieser ca. 300kb großen Deletion befanden sich 2 Gene (MSH2 und KCNK12, Abbildung 17). Zudem ist das nahe verwandte Gen MSH6 direkt centromerisch von KCNK12 lokalisiert und zumindest in den 4 Primärtumoren ebenfalls deletiert.

MSH2 und MSH6 kodieren für Reparaturenzyme, die häufig beim hereditären, non-polypösen Kolonkarzinom (HNPCC) oder Lynch-Syndrom mutiert sind. Sie sind bekannt dafür, den Phänotyp der Mikrosatelliteninstabilität zu verursachen. Kastrinos et al. beschrieben 2008, dass die Prävalenz von Kolonkarzinomen bei Trägern mutierter MSH2-Gene bei 69% liegt, und die anderer Tumoren bei 24% (67). Bereits im Jahr 2003 wurde von Soravia et al. vermutet, dass auch das Prostatakarzinom zum Spektrum der HNPCC Tumoren gehören könnte (68). Bisher liegen jedoch nur wenige Untersuchungen zu Mutationen von Mismatch-repair (MMR)-Genen im Prostatakarzinom vor. So fanden Sun et al. (69) Mutationen von MSH3 und MSH6 in 4/6 der Prostata-Karzinom-Zelllinien. In familiären Prostata-Karzinomen wurden zudem Mutationen von MLH1 bei 1/11 der Patienten detektiert (70), sowie Polymorphismen von MSH3 gefunden (71). In einer neueren Studie wurden 106 Patienten mit MMR-Mutationen identifiziert, von denen 9 an einem Prostatakarzinom erkrankten (72).

Abbildung 16: Kopiezahlprofile von Chromosom 2 mit 2p22 Deletionen

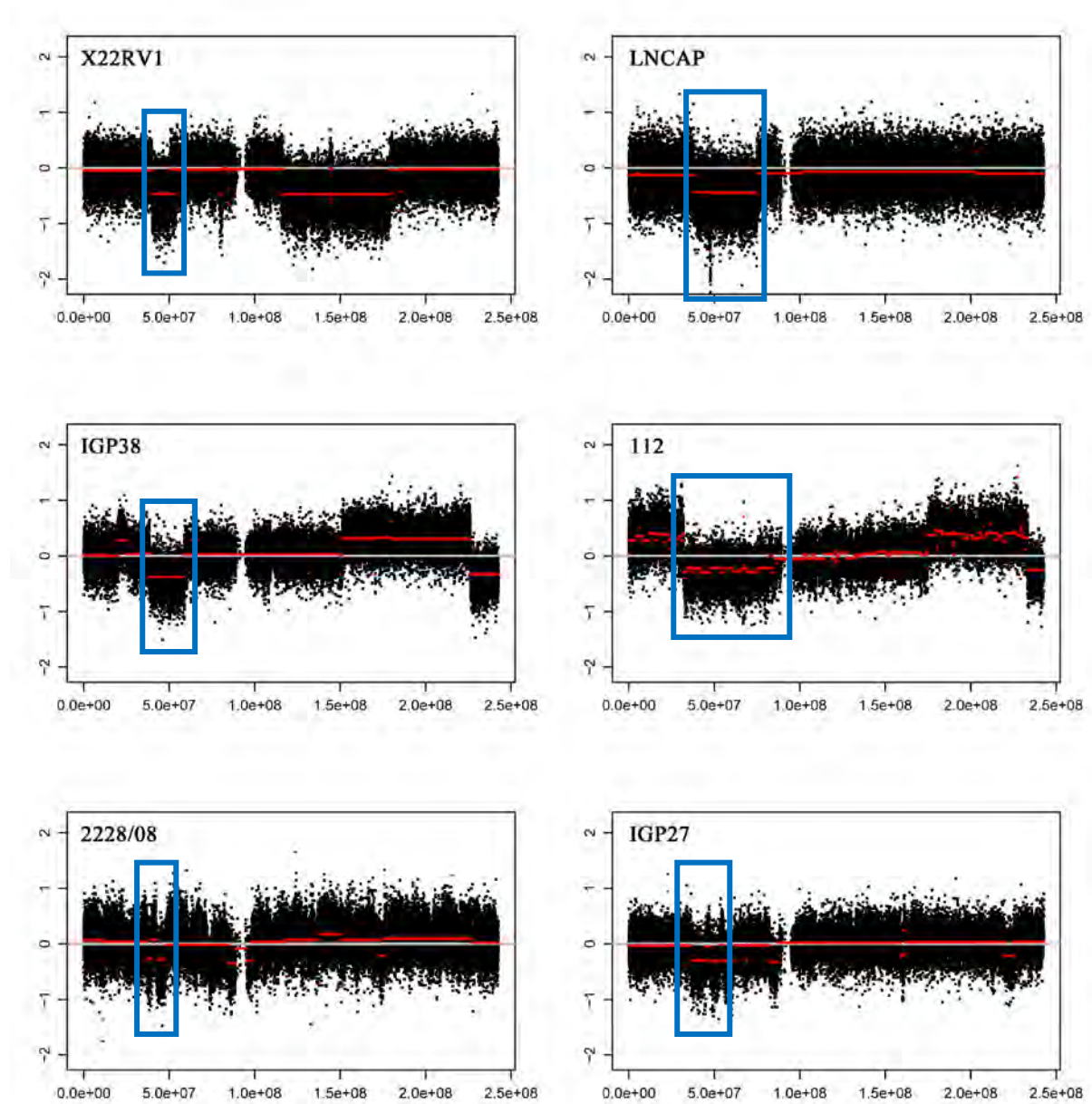


Abbildung 17: Kartierung der Deletionen auf 2p22

X22RV1	LNCaP	IGP38	112	2228/08	IGP27			
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02	DEL105.01	C2orf34	44442593	44853233	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02	DEL105.01	SIX3	45022541	45025894	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		SIX2	45085854	45090046	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		AC009236.4	45254987	45335584	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		SRBD1	45469324	45691907	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		PRKCE	45732547	46268632	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		EPAS1	46378067	46467339	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		AC018682.4	46560199	46565067	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		ATP6V1E2	46592494	46623200	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		RHOQ	46623371	46665331	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		PIGF	46661918	46697755	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		CRIP1	46697812	46705689	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		SOCS5	46779603	46843431	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		AC016722.1	46897326	46903300	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		MCFD2	46982517	47022498	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		TTC7A	46996800	47156780	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		C2orf61	47209091	47235930	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		CALM2	47240809	47257154	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02		EPGAM	47425081	47467681	
DEL92.01	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02	DEL105.02	MSH2	47483767	47593877	
DEL92.01	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02	DEL105.02	KCNK12	47601440	47651002	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02	DEL105.02	MSH6	47669723	47687568	
	DEL92.01	DEL92.01	DEL101.02	DEL105.02	FBXO11	47869965	47986436	
	DEL92.01	DEL92.01		DEL105.02	FOXN2	48395299	48459938	
	DEL92.01	DEL92.01		DEL105.02	KLRAQ1	48521412	48596029	
	DEL92.01	DEL92.01		DEL105.02	AC073082.6	48610026	48612560	
	DEL92.01	DEL92.01		DEL105.02	STON1-GTF2A1L	48610568	48857142	
	DEL92.01	DEL92.01		DEL105.02	LHCGR	48767425	48836373	
	DEL92.01	DEL92.01		DEL105.02	FSHR	49042902	49235138	
	DEL92.01	DEL92.01		DEL105.02	NRXN1	50000992	51113178	
DEL92.01	DEL92.01	DEL92.01			ASB3	53613314	53940801	
DEL92.01	DEL92.01	DEL92.01			CHAC2	53848433	53855791	
DEL92.01	DEL92.01	DEL92.01			C2orf30	53867691	53899437	
	DEL92.01	DEL92.01			GPR75	53933554	53940630	

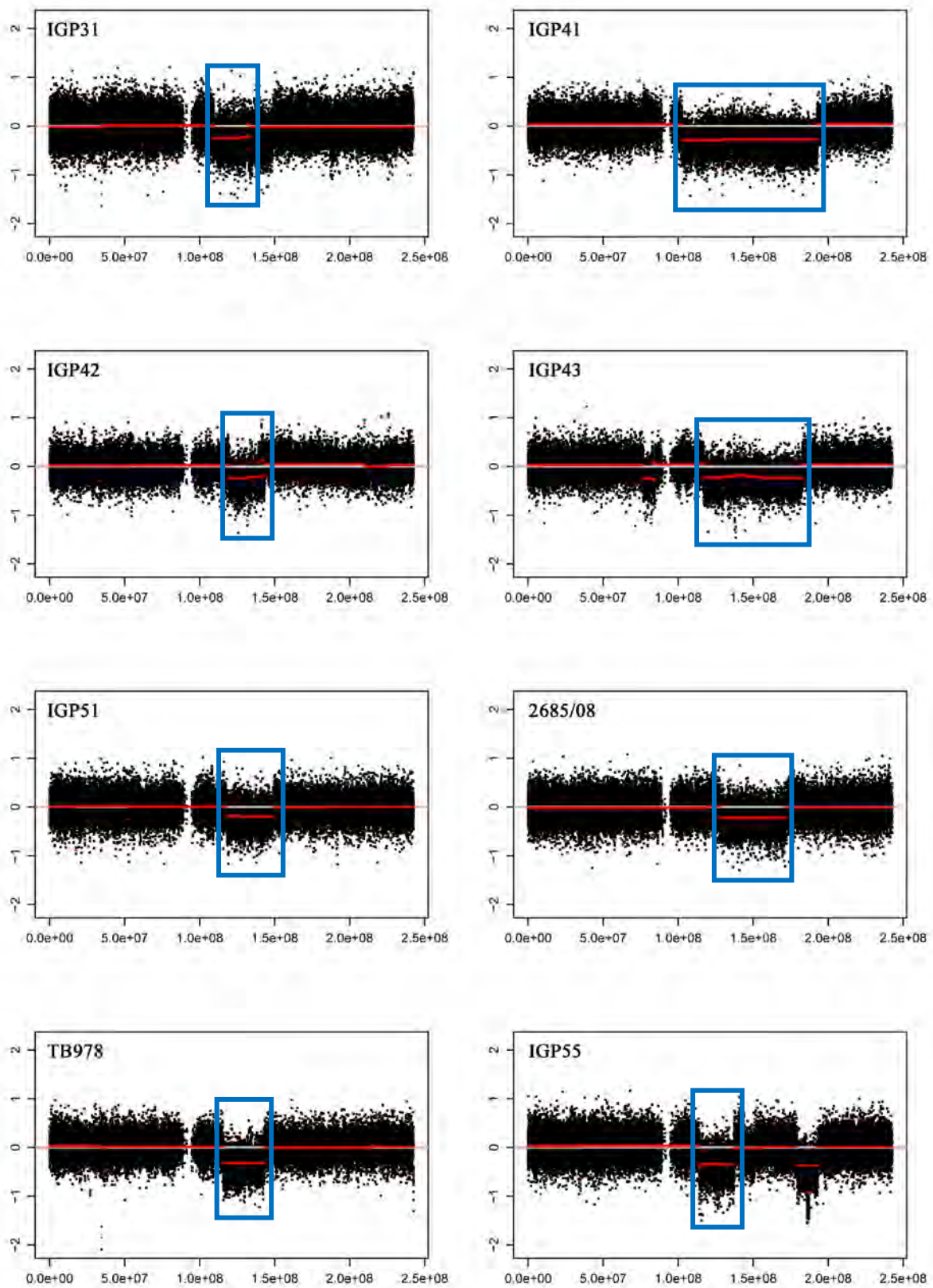
Chromosom 2q

2q21

Insgesamt 30 Prostatakarzinome und LNCaP zeigten Deletionen auf Chromosom 2q, die sich vor allem im Bereich 2q21 häuften. Hier fand sich ein kleinster gemeinsam deletierter Bereich in 9 Fällen (Abbildung 19), der etwa 1,2Mb umfasste. Innerhalb dieses Bereichs lagen 3 Gene (Abbildung 19), von denen nur das LYPD1 als mögliches Tumorsuppressorgen in Frage kommt.

LYPD1, auch bekannt als PHTS, ist als ein Gen beschrieben worden, das für ein Protein mit CD59-ähnlichen Strukturen kodiert. In HeLaHF-Zellen konnte durch das Ruhigstellen dieses Gens eine maligne Transformation ausgelöst werden, ähnlich wie bei einer Ruhigstellung des p53-Gens, allerdings hiervon unabhängig. In verschiedenen Krebs-Zelllinien konnte bei Überexpression von PHTS ein reduziertes Zellwachstum, vermutlich durch Induzieren der Apoptose, nachgewiesen werden (73).

Abbildung 18: Kopiezahlprofile von Chromosom 2 mit 2q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



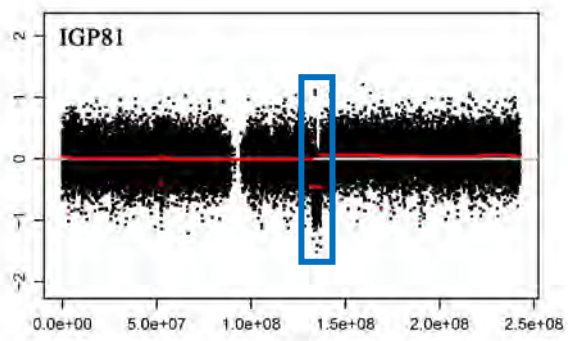


Abbildung 19: Kartierung der Deletionen auf 2q21

IGP31	IGP41	IGP42	IGP43	IGP51	2685/08	TB978	IGP55	IGP81		
DEL90.01	DEL95.01						DEL216.03	AL078621.19-4	114141526	114142671
DEL90.01	DEL95.01						DEL216.03	SLC35F5	114188400	114230870
DEL90.01	DEL95.01						DEL216.03	ACTR3	114364007	114432635
DEL90.01	DEL95.01					DEL103.02	DEL216.03	DDP10	114916348	116319798
DEL90.01	DEL95.01		DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	DXD18	118288725	118306423
DEL90.01	DEL95.01		DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	CCDC93	118389524	118488179
DEL90.01	DEL95.01		DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	INSIG2	118562520	118584066
DEL90.01	DEL95.01		DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	EN1	119316217	119322229
DEL90.01	DEL95.01		DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	MARCO	119416215	119468706
DEL90.01	DEL95.01		DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	C1QL2	119630289	119632941
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	STEAP3	119697854	119739698
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	C2orf76	119776271	119840876
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	DBI	119840974	119846592
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	TMEM37	119903947	119912566
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	SCTR	119913891	119998537
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	AC069154.2	120018513	120130706
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	TMEM177	120153213	120160553
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	PTPN4	120233677	120451507
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	EPB41L5	120487139	120653164
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	RALB	120726884	120768755
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	INHBB	120820189	120825853
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	GLI2	121271335	121466321
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	TFCP2L1	121695003	121759248
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	CLASP1	121811825	122123509
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	MK167P	122201027	122210959
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	TSN	122229591	122241899
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	CNTNAP5	124499334	125389382
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	GYPC	127130149	127170715
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	BN1	127522073	127581334
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	CYP27C1	127657888	127694124
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01		DEL103.02	DEL216.03	ERCC3	127731336	127768222
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	MAP3K2	127772776	127862511
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	PROC	127892487	127903286
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	IVS1	127954860	128000932
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	MYO7B	128009848	128111773
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	LIMS2	128112471	128155830
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	GPR17	128120039	128129024
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	SFTD3	128175067	128177855
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	WDR33	128178280	128285215
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	POLR2D	128320710	128332174
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AMMECR1L	128335674	128359966
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	SAP130	128415262	128502164
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	UGCG1	128565255	128665444
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	HS6ST1	128739525	128792641
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC079586.6	129716224	129747891
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC084208.5	130277552	130280826
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC079776.5-2	130396908	130399804
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	RAB6C	130453707	130456781
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC079776.5-3	130466923	130468083
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC018865.4-2	130500888	130525174
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	A26C1B	130547578	130603265
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	CCDC74B	130613330	130619126
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	SMPD4	130625450	130656793
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	FAM128B	130656173	130664769
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	TUBA3E	130665790	130672510
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	CCDC115	130812286	130816392
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	IMP4	130816920	130820667
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	PTPN18	130830088	130849446
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC132479.2	130909705	130915458
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC013269.1	130933498	130983709
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	CFC1B	130995137	131002035
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC013269.5	131013138	131023926
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC140481.2	131044872	131056411
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	CFC1	131068823	131073721
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC140481.5	131085524	131132134
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	C2orf14	131154093	131159903
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	GPR148	131203193	131204379
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	FAM123C	131229547	131242177
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	ARHGEF4	131311498	131521306
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	FAM168B	131521919	131567474
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	PLEKH82	131578890	131827752
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	POTEE	131692394	131739435
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC131180.3-1	131760861	131766589
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	TUBA3D	131950136	131956977
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	FAM128A	131958003	131966775
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC093838.3-2	131967133	131995615
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	CCDC74A	132001923	132007709
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	ACTBL3	132065738	132010558
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	C2orf27	132196418	132241449
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC109384.10	132209008	132219706
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	ZNF72	132577907	132578161
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC098826.3	132621950	132635998
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	GPR39	132890617	133120602
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	LYPD1	133118807	133145622
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	AC010974.1	133145844	134042604
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	TMEM163	134394223	134926062
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	TMEM163	134930031	135193040
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	ACM5D	135312587	135376074
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	CNT2	135392863	135431056
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	YSK4	135438743	135498718
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	RAB3GAP1	135526323	135644048
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	ZRANB3	135636500	136005276
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	R3HDM1	136005541	136199308
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01	DEL98.01	DEL102.01	DEL103.02	DEL216.03	UBXD2	136215659	136259103
DEL90.01	DEL95.01	DEL96.01	DEL97.01							

Zugewinne

Chromosom 2p

Auf dem gesamten p-Arm des Chromosoms 2 fanden sich nur 2 geringgradige Zugewinne in 2 verschiedenen Fällen, die nicht überlappten.

Chromosom 2q

Auf dem q-Arm des Chromosoms 2 fanden sich 4 Zugewinne in 4 verschiedenen Fällen. Es gab hier keine erwähnenswerten kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereiche.

3.3 Chromosom 3

Deletionen

Chromosom 3p

Auf Chromosom 3p zeigten insgesamt 23 der 72 analysierten Prostatakarzinome (31,9%) sowie 3 der 5 Zelllinien eine oder mehrere Deletionen. Ein minimal überlappender Bereich wurde auf der chromosomalen Bande 3p13–3p14 gefunden.

3p13-3p14

An dieser Stelle zeigten sich Deletionen in 13 Prostatakarzinomen und in PC3. Diese bildeten zwei kleinste gemeinsam deletierte Bereiche mit jeweils 11 gemeinsam deletierten Fällen. Eines der zwei vermutlichen Zielgene dieser Deletionen, FOXP1, lag allerdings in einem Bereich, auf den nur 10 kongruente Deletionen fielen, weshalb im Folgenden nicht nur die kleinsten gemeinsam deletierten Bereiche dargestellt werden, sondern der Bereich, der mindestens 9 kongruent liegende Deletionen aufwies. Dieser Bereich umfasste sieben Gene (Abbildung 22), darunter FOXP1 und RYBP. Die Größe der Deletionen schwankte zwischen etwa 1,2Mb und 6,8Mb. Die Lage der Deletionen in allen Fällen ist unten dargestellt (Abbildung 20 und Abbildung 21). Hierzu sei noch erwähnt, dass in einem Fall, TB1024, bei Betrachtung der Kopiezahlprofile eine Deletion in dem beschriebenen Bereich realistisch erscheint (Abbildung 20), diese jedoch von dem zur Erstellung der Kartierung (Abbildung 21) verwendeten Algorithmus nicht erkannt wurde. Die Analyse der Heatmap dieses Falls bestätigt das Vorliegen einer Deletion (Abbildung 24). Außerdem ist in der Kartierung eine Deletion in dem Fall TB1096 mit abgebildet, die nicht zur Auswertung herangezogen wurde, da dieser Fall aus demselben Gewebe wie IGP39 stammt.

Diese Befunde passen zu der Annahme, dass das Gen FOXP1 in Prostatakarzinomen eine wichtige Rolle spielt. FOXP1 (roter Pfeil in Abbildung 22) ist ein Androgen-responsiver Transkriptionsfaktor, der bei Prostatazellen die Expression des Androgenrezeptors negativ reguliert (74). Durch die Deletion von FOXP1 könnte es daher zu einer Überexpression des Androgenrezeptors kommen. Der Androgenrezeptor wiederum ist eines der wichtigsten Gene für die Entstehung des Prostatakarzinoms.

FOXP1 ist außerdem in Mamma-Karzinomen als Tumorsuppressorgen, das mit der Expression einiger Östrogenrezeptoren assoziiert ist, beschrieben worden (75).

Auch RYBP (blauer Pfeil in Abbildung 24) ist ein Gen in dem deletierten Bereich, das als Tumorsuppressor bekannt ist, vermutlich durch Induzierung der Apoptose. Novak et al. veröffentlichten 2008 eine Studie, in der sie nachwiesen, dass Adenovirus-vermittelte RYBP-

Expression in Tumorzellen die Apoptose induzierte, nicht jedoch in gesunden Zellen (76). Chen et al. konnten 2009 nachweisen, dass der zugrundeliegende Mechanismus eine Interaktion von RYBP mit MDM2 ist, die die MDM2-vermittelte p53 Ubiquitinierung vermindert, wodurch es zu einer Stabilisierung von p53 kommt (77).

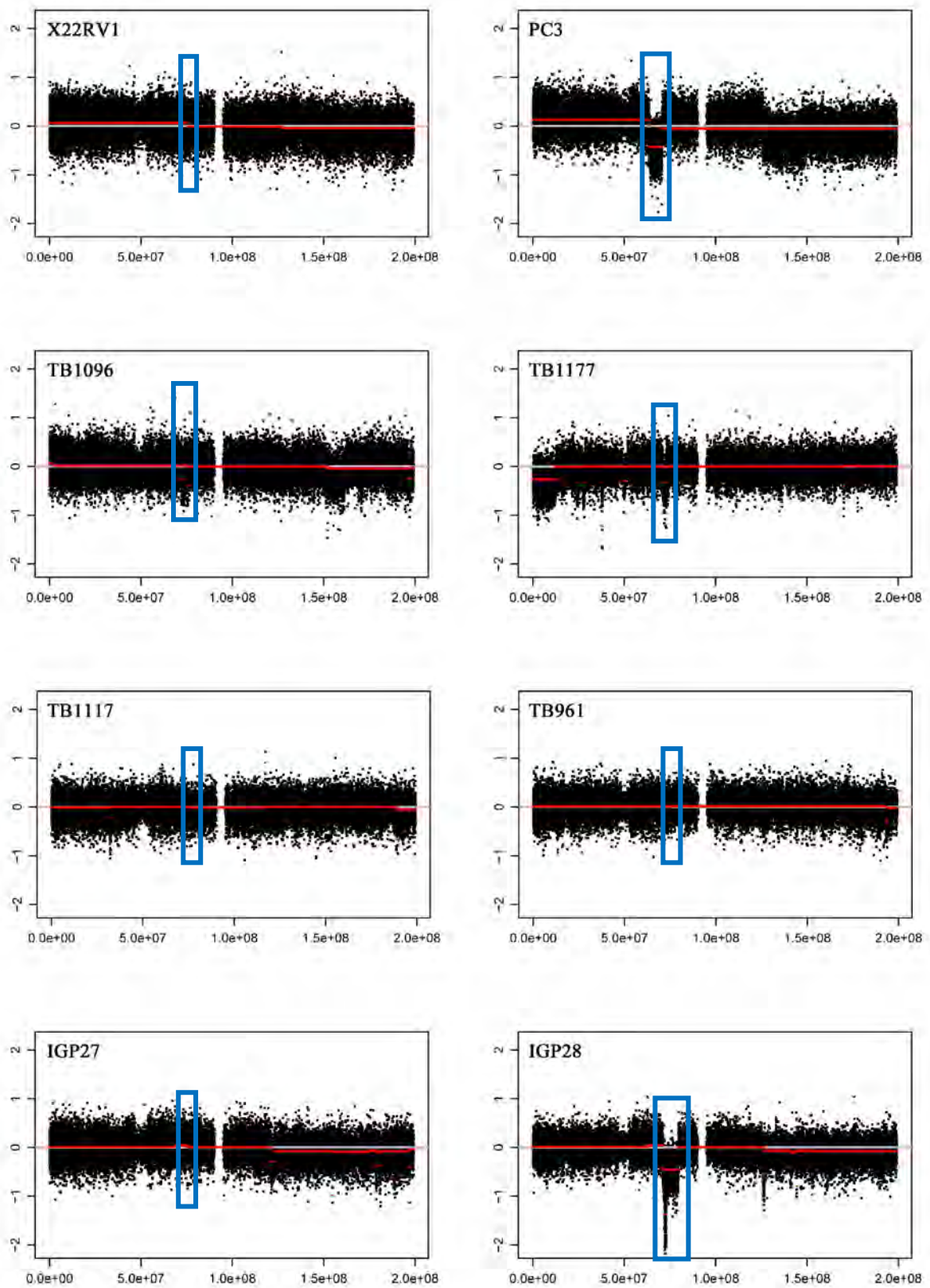
Eine weitere, sehr umschriebene Deletion fand sich ca. vier Megabasen centromerisch vom FOXP1-Gen. Diese Deletion war in 8 Prostatakarzinomen und in der Zelllinie X22RV1 vorhanden, wobei in 8 analysierten Fällen nur ein einziges Gen (FAM86D, Pfeil in Abbildung 21) ohne bisher bekannte Funktion im deletierten Bereich lokalisiert war.

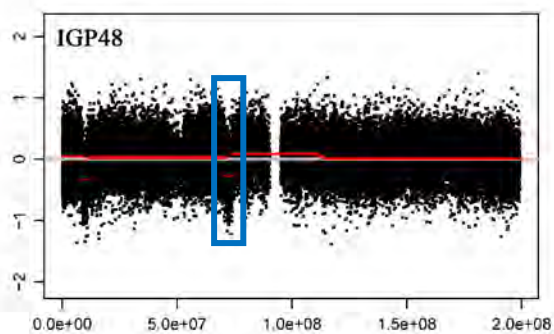
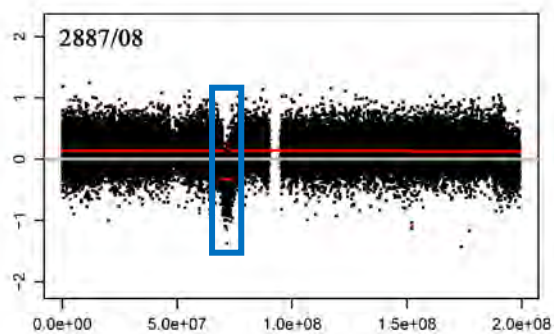
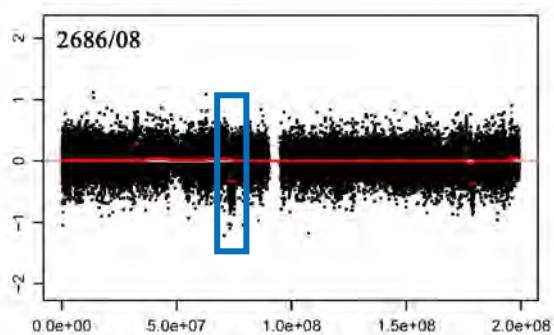
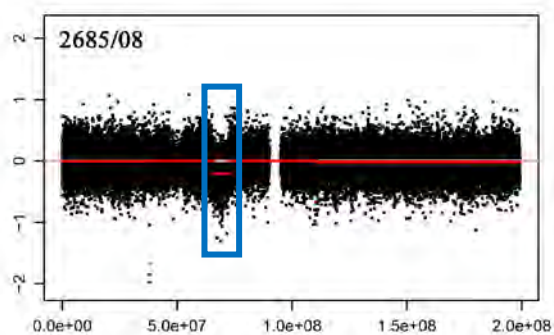
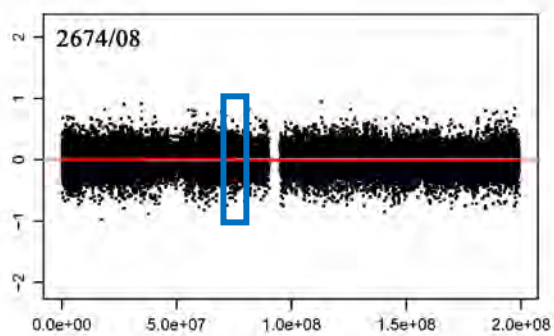
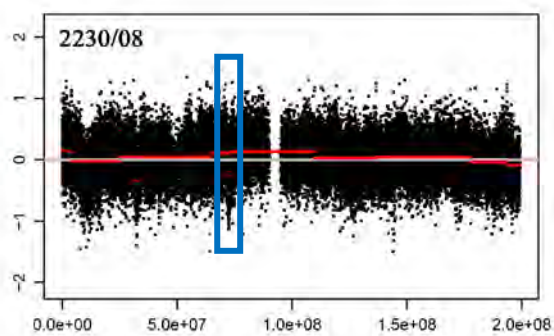
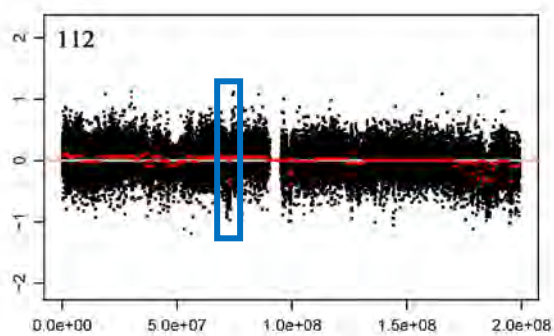
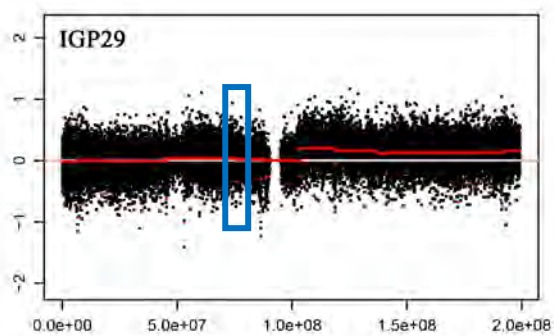
Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dem Bereich 3p13-3p14 mit den FOXP1 und RYBP-einschließenden Deletionen um einen der interessantesten dieser Arbeit handelt, zeigt Abbildung 23 noch einmal nur die Deletionen, die in diesem Bereich lagen. Außerdem zeigt Abbildung 24 Heatmaps eben dieser Fälle sowie von TB1024.

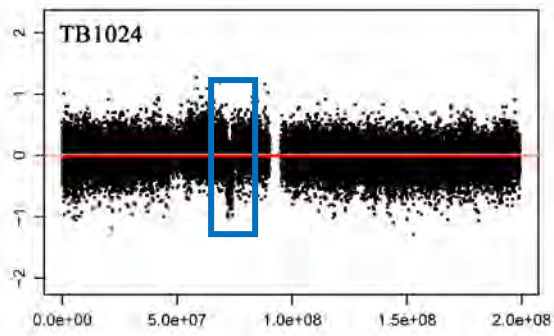
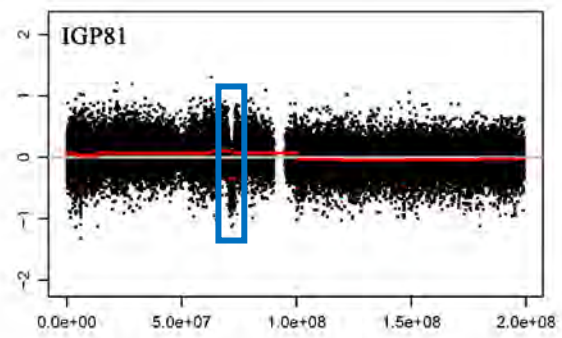
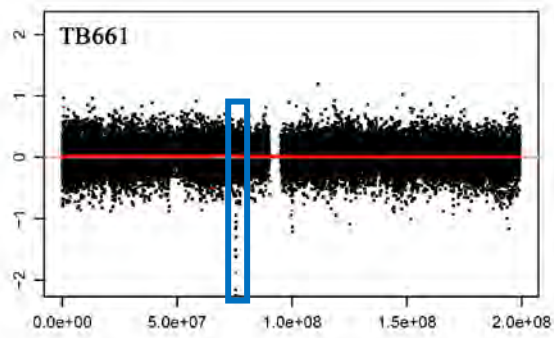
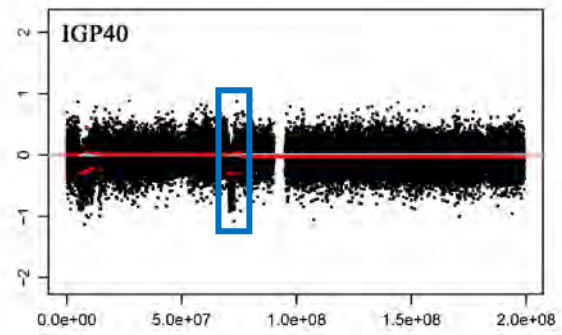
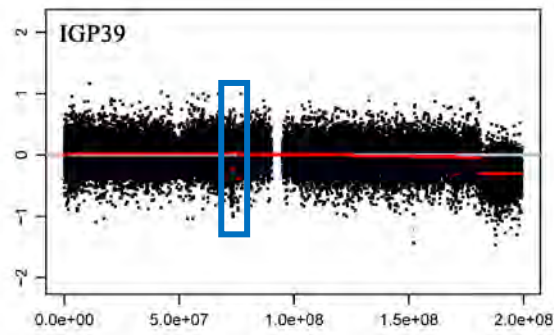
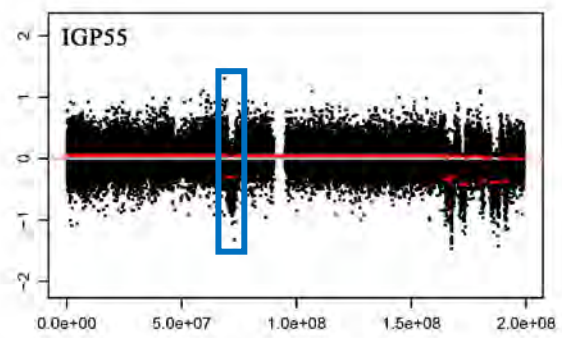
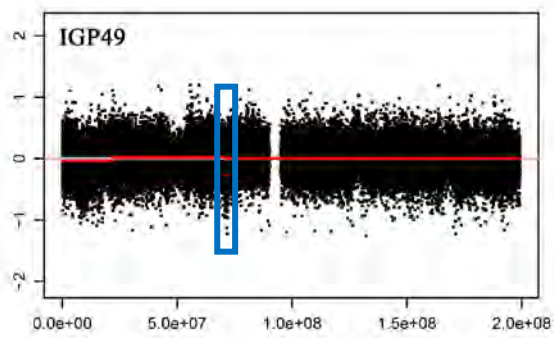
Bei der Betrachtung der Heatmaps der Deletionen des Bereichs 3p13-3p14 ist Folgendes aufgefallen: Der Fall TB1024 weist eine recht deutliche Deletion auf, die sich über die beiden hypothetischen Zielgene FOXP1 (teildeletiert. Roter Pfeil in Abbildung 24) und RYBP (blauer Pfeil in Abbildung 24) erstreckt. Wie oben beschrieben, wurde diese Deletion von dem Algorithmus, der zur Kartierung der Deletionen verwendet wurde, nicht erfasst. Der Fall 112, der in der Kartierung als von FOXP1 bis drei Gene centromerwärts von RYBP komplett deletiert dargestellt wird, scheint in der Heatmap-Darstellung lediglich einen recht breiten Peak aufzuweisen, der FOXP1 teildeletiert und einen kleinen schmalen Peak (grüner Pfeil in Abbildung 24), der nur RYBP teildeletiert. Dazwischen scheinen SNPs in normaler Kopiezahl vorzuliegen. Die Heatmap von IGP28 verdeutlicht, dass der Peak, der in den Kopiezahlprofilen (Abbildung 20) bereits aufgefallen war, sich auf das Gen RYBP fokussiert und auf eine homozygote Deletion hinweist.

Die Heatmap-Analyse erhärtet also den Verdacht, dass es sich bei den Zielgenen dieses Bereichs um FOXP1 und RYBP handelt.

Abbildung 20: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3p13-14 Deletionen (fortgesetzt auf den folgenden Seiten)







[illegible]

					LMOD3	69250392	69254407
					FRMD4B	69301836	69518120
					MITF	69871276	70100077
					AC104449.3	70093311	70100726
DEL69.01		DEL108.03		DEL221.08	FOXP1	71087426	71115830
DEL69.01		DEL108.03		DEL221.08	EIF4E3	71814570	71885465
DEL69.01		DEL108.03		DEL221.08	GPR27	71885891	71887018
DEL69.01		DEL108.03		DEL221.08	PROK2	71903038	71916902
DEL69.01		DEL108.03		DEL221.08	RYBP	72500038	72578464
DEL69.01		DEL108.03		DEL221.08	SHQ1	72500122	72980288
DEL69.01		DEL108.03			GLT8D4	73020075	73107077
					PDZRN3	73514342	73756764
					CNTN3	74394412	74653033
					AC131233.1	75487797	75489883
					FAM86D	75553413	75566951
					AC108724.4-2	75751386	75755659
					FRG2C	75796171	75799054
					AC108724.4-3	75863898	75917360
					ROBO2	76069335	77779351
					ROBO1	78729080	79721751
					GRE1	81621512	81894002

TB1096	TB1177	IGP28	112	2230/08	2685/08	2686/08	2887/08	IGP48	IGP49	IGP55	IGP40	IGP81
--------	--------	-------	-----	---------	---------	---------	---------	-------	-------	-------	-------	-------

	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01		DEL60.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01	DEL67.01	DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	AC108724-1	71088426	71171263
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01		DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01	DEL67.01	DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	FOXP1	71087426	711715830
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01		DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	EIF4E3	71814570	71885465
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01		DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	GPR27	71885891	718870718
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01		DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	PROK2	71903497	71916902
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	RYBP	72506438	72578464
DEL7.05	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	SHO1	72881122	72980288
DEL7.05	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	GLT8D4	73020075	73107077
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	PDZRN3	73514342	73756764
DEL7.05	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	CNTN3	74394412	74653033
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	AC131233.3	75487797	75489883
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	FAM86D	75553413	75566951
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	AC108724-4-2	75751388	75755659
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	FRG2C	75796171	75799054
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	AC108724-4-3	75863898	75917360
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	ROBO2	76069335	77779351
	DEL6.01	DEL49.01	DEL60.01	DEL61.01	DEL63.01	DEL65.01	DEL65.01	DEL66.01		DEL69.01	DEL108.03	DEL224.00	ROBO1	78729080	7972175

Abbildung 24: 3p13-14: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1096, TB1177, TB1024, 112, 2230/08, 2685/08, 2686/08, 2887/08, IGP28, IGP48, IGP49, IGP55, IGP40, IGP81



3p11

Nur wenige Megabasen centromerisch vom oben beschriebenen Bereich entfernt zeigten 3 weitere Prostatakarzinome und BPH-1 Deletionen, die auf 3p11 einen kleinsten gemeinsamen Bereich definierten (Abbildung 25). In diesem kleinsten gemeinsam deletierten Bereich lag nur ein einziges Gen, EPHA3.

Dieses Gen gehört zu der Ephrinrezeptoren-Untergruppe der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen-Familie. Ephrinrezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Vermittlung von Entwicklungsereignissen, vor allem im Nervensystem. Es ist bekannt, dass EPHA3 in zahlreichen Tumoren hochreguliert oder mutiert ist (78),(79). Da diesem Gen eher anti-apoptotische und andere tumorförderliche Eigenschaften zugeschrieben werden, passt eine Deletion dieses Gens als Tumor-fördernder Mechanismus eigentlich nicht zu den früheren Erkenntnissen.

Abbildung 25: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3p11 Deletionen

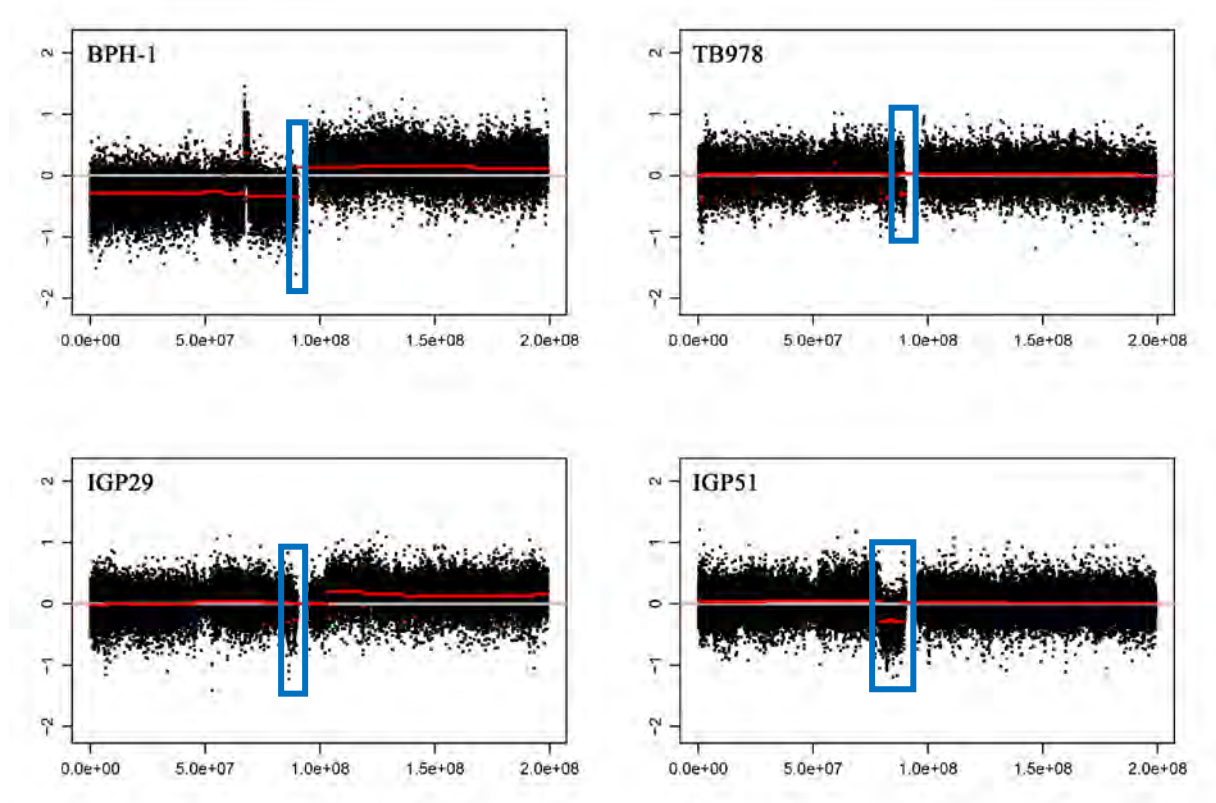


Abbildung 26: Kartierung der Deletionen auf 3p11

BPH-1	TB978	IGP28	IGP29	IGP51			
		DEL49.01			ROBO2	76069335	77779351
		DEL49.01		DEL68.01	ROBO1	78729080	79721751
				DEL68.01	GBE1	81621542	81894002
			DEL52.04	DEL68.01	CADM2	85091449	86200638
			DEL52.04	DEL68.01	VGLL3	87069813	87122947
			DEL52.04	DEL68.01	CHMP2B	87359140	87387338
			DEL52.04	DEL68.01	POU1F1	87391473	87408427
			DEL52.04	DEL68.01	HTR1F	88122536	88125609
			DEL52.04	DEL68.01	CGGBP1	88183798	88190836
			DEL52.04	DEL68.01	ZNF654	88270952	88276504
			DEL52.04	DEL68.01	C3orf138	88291363	88299661
DEL3.01	DEL6.06		DEL52.04	DEL68.01	EPHA3	89239364	89613972
					AC133337.5-2	90934644	90938851
					PROS1	95074643	95175416

Chromosom 3q

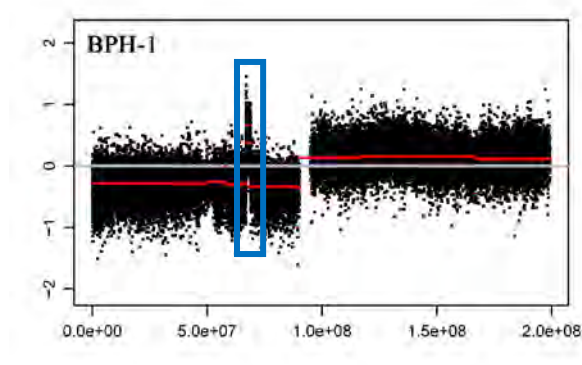
Deletionen zeigten sich in 13 Prostatakarzinomen, die jedoch keinen eindeutig überlappenden Bereich zeigten. In 5 Fällen waren Deletionen verschiedener Größe im 3q-telomernahen Bereich des Chromosoms lokalisiert, in den anderen Fällen in klar verschiedenen Bereichen.

Zugewinne

Chromosom 3p

Deutliche Zugewinne fanden sich in IGP31 und in der Zelllinie BPH-1, jedoch an unterschiedlichen Stellen. Bei der Zelllinie BPH-1 handelte es sich um einen kleinen, aber stark amplifizierten Bereich von 2Mb auf der Bande 3p14 (Abbildung 27). In diesem Bereich befanden sich 4 Gene, nämlich KBTBD8, SUCLG2, FAM19A1 und FAM19A4. Von diesen Genen scheint nach bisheriger Kenntnis keines eine für die Tumorentstehung wichtige Rolle zu spielen.

Abbildung 27: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3p14 Amplifikation



Chromosom 3q

3q26

Auf Chromosom 3q fanden sich Zugewinne in 3 Fällen (Abbildung 28), die auch einen kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereich definierten. Dieser erstreckte sich, wie auch der

kleinste Zugewinn, über 3Mb, der längste Zugewinn umfasste 73,7Mb. Im gemeinsam zugewonnenen Bereich lagen 3 Gene: SI, SLITRK3 und BCHE. Diese drei Gene sind nicht als onkogen oder andersartig fürs Tumorgeschehen relevant bekannt.

Abbildung 28: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3q26 Zugewinnen

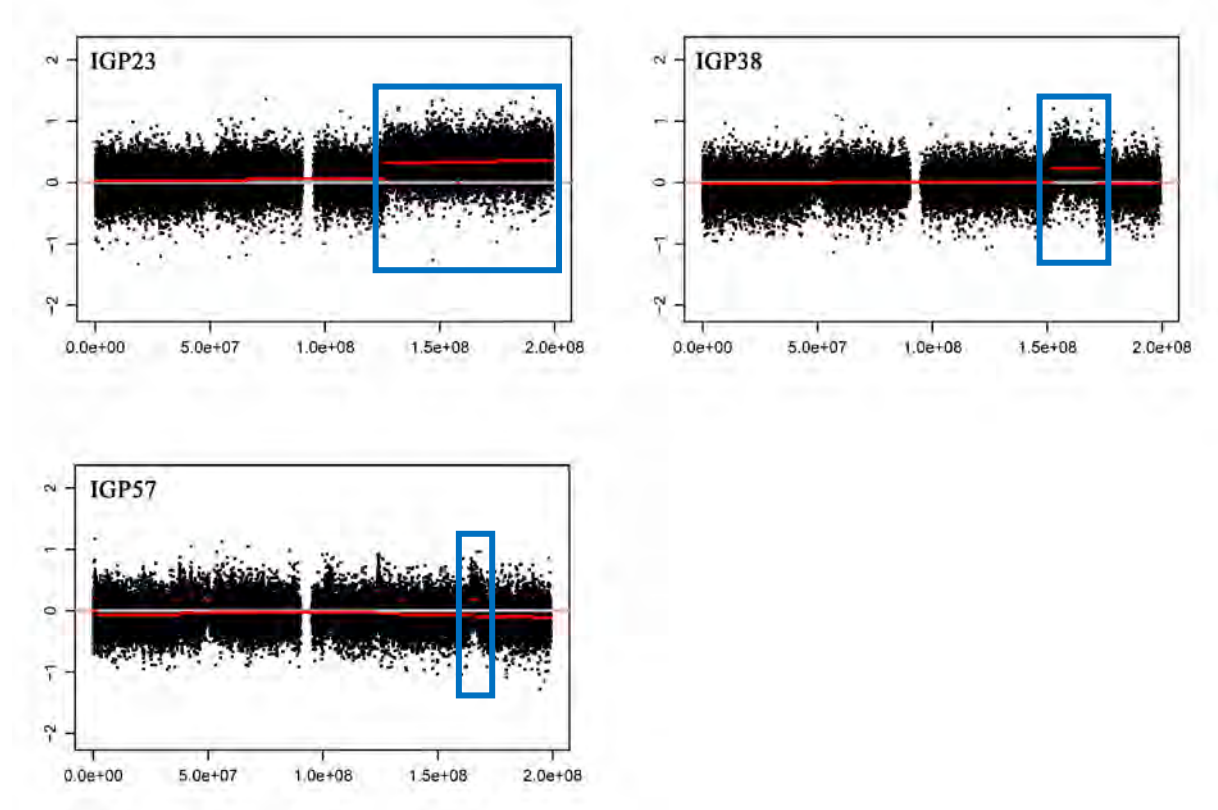
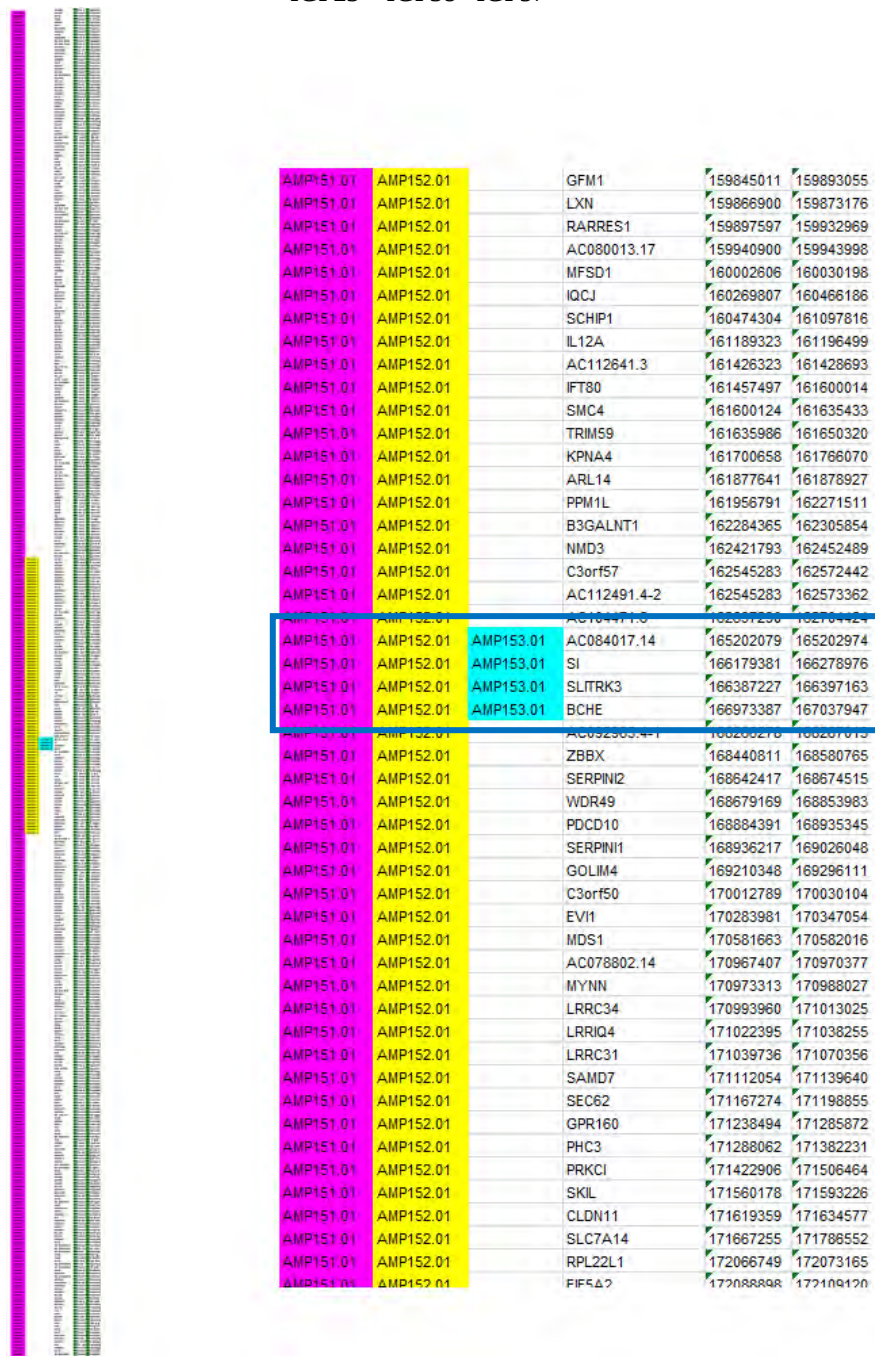


Abbildung 29: Kartierung der Zugewinne auf 3q26
IGP23 IGP38 IGP57



3.4 Chromosom 4

Deletionen

Chromosom 4p

4p16

Deletionen fanden sich in 4 Prostatakarzinomen und in BPH-1, jedoch ohne einen gemeinsam deletierten Bereich zu bilden. IGP 26 und IGP28 (Abbildung 30) zeigten auf der Bande 4p16

jeweils kleine, aber sehr deutliche Deletionen von 250kb (IGP 26), 1,2Mb (1. Deletion IGP 28) und 1,5Mb (2. Deletion IGP 28) in denen 1, 12 und 13 Gene lokalisiert waren (Tabelle 7).

Abbildung 30: Kopiezahlprofile von Chromosom 4 mit 4p16 Deletionen

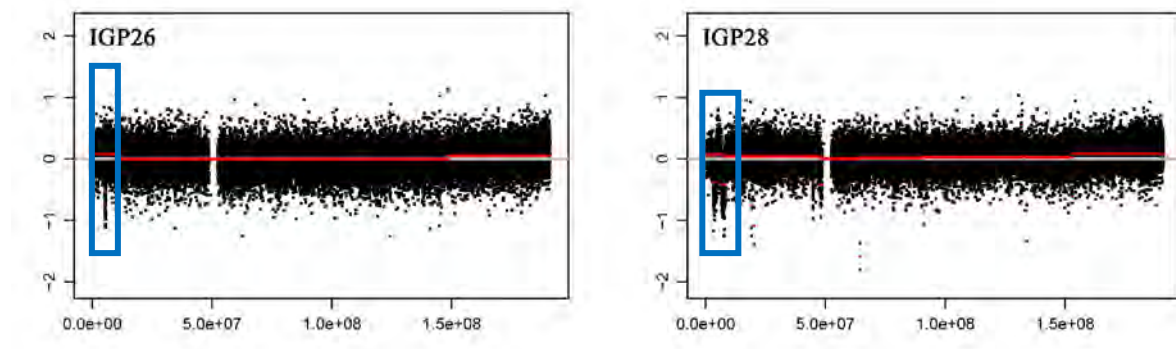


Tabelle 7: In Deletionen auf 4p16 liegende Gene

Deletion	Enthaltene Gene
IGP 26	STK32B
1. Deletion IGP 28	HTT
1. Deletion IGP 28	C4orf44
1. Deletion IGP 28	RGS12
1. Deletion IGP 28	HGFAC
1. Deletion IGP 28	DOK7
1. Deletion IGP 28	LRPAP1
1. Deletion IGP 28	AL121796.17
1. Deletion IGP 28	ADRA2C
1. Deletion IGP 28	OTOP1
1. Deletion IGP 28	TMEM128
1. Deletion IGP 28	LYAR
1. Deletion IGP 28	ZNF509
2. Deletion IGP 28	MAN2B2
2. Deletion IGP 28	MRFAP1
2. Deletion IGP 28	S100P
2. Deletion IGP 28	MRFAP1L1
2. Deletion IGP 28	CNO
2. Deletion IGP 28	KIAA0232
2. Deletion IGP 28	TBC1D14
2. Deletion IGP 28	CCDC96
2. Deletion IGP 28	GRPEL1
2. Deletion IGP 28	SORCS2
2. Deletion IGP 28	PSAPL1
2. Deletion IGP 28	AFAP
2. Deletion IGP 28	ABLIM2

Chromosom 4q

Deletionen fanden sich auf Chromosom 4q in 11 der 72 Prostatakarzinome (15,3%) und 3 der 5 Zelllinien. Insbesondere in Telomernähe zeigten sich gehäuft Deletionen (8

Prostatakarzinome, eine Zelllinie). Hier fiel eine Region auf 4q34 auf, die in 4 Fällen deletiert war.

4q34

Der Bereich umfasste 1,2Mb und enthielt 3 Gene (VEGFC, NEIL3, AGA) (Abbildung 32, blauer Rahmen).

Das Gen NEIL3 spielt eine initiiierende Rolle bei der Basen-Exzisions-Reparatur und wurde in einer Studie über die NEIL3-Expression tatsächlich in den meisten untersuchten Tumortypen höher exprimiert im Tumorgewebe als im Normalgewebe gefunden (80). Eine verminderte Reparaturfähigkeit durch NEIL3-Deletionen könnte zu einer Akkumulation von genetischen Schäden führen, so dass NEIL3 als ein möglicher Kandidat für ein Tumorsuppressorgen in diesem Bereich gesehen werden kann.

Etwas centromerwärts dieses Bereichs war in der Zelllinie X22RV1 eine umschriebene, deutliche Deletion gelegen, die mit 3 der 4 Fälle, die den oben beschriebenen kleinsten gemeinsamen Bereich bildeten, einen weiteren kleinsten gemeinsamen Bereich bildete. Dieser war 2,5Mb groß und enthielt 4 Gene (FBXO8, KIAA1712, HPGD, GLRA3, Abbildung 32, roter Rahmen).

FBXO8 wurde als Gen beschrieben, das durch die von ihm vermittelte Ubiquitinierung von dem Gen Arf-6 invasierungsbegünstigend in Brusttumoren wirkt (81). Eine Funktion als Tumorsuppressor scheint vor diesem Hintergrund als eher unwahrscheinlich.

HPGD ist ein vor allem in gastrointestinalen Tumoren bekanntes Tumorsuppressorgen und kodiert für die NAD⁺-abhängige 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase, die zur biologischen Inaktivierung von PGE(2) notwendig ist. PGE(2) wiederum wird von der COX(2) synthetisiert und ist als für die Tumorentstehung relevant bekannt. Es existieren zahlreiche Studien, die belegen, dass HPGD bei gastrointestinalen Tumoren tumorsupprimierend wirkt (82). Tatsuwaki et al. beschrieben in einer 2009 erschienen Publikation, dass sie HPGD in 35 von 71 gastrischen Adenokarzinomen unterexprimiert vorfanden und dass eine Unterexprimierung von HPGD als unabhängiger Prediktor für ein schlechtes Outcome diene (83).

Abbildung 31: Kopiezahlprofile von Chromosom 4 mit 4q34 Deletionen

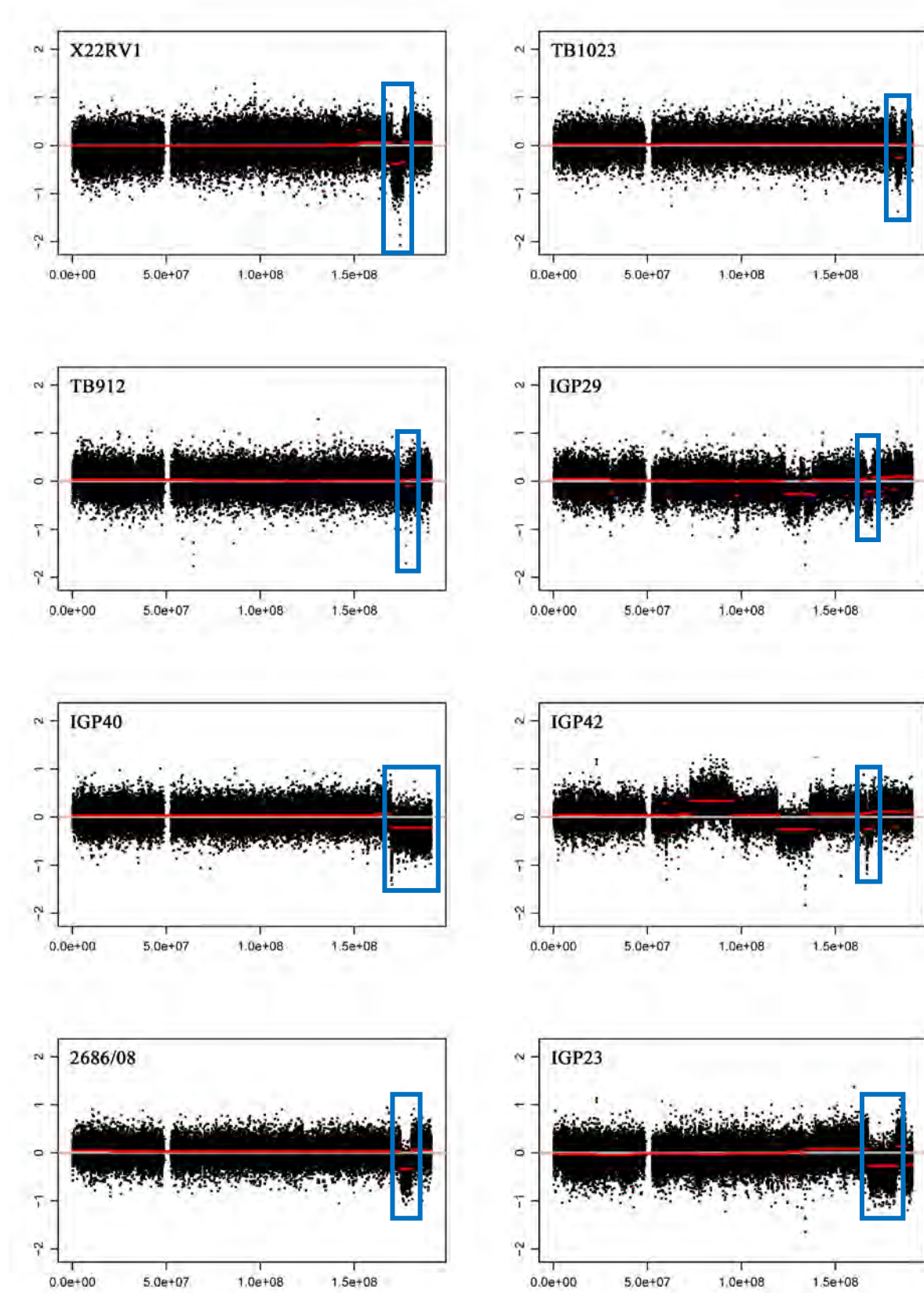


Abbildung 32: Kartierung der Deletionen auf 4q34

X22RV1	TB1023	TB912	IGP29	IGP40	IGP42	2686/08	IGP23			
			DEL54.01					KLHL2	166348238	166463748
			DEL54.01		DEL117.02			SC4MOL	166468268	166483757
			DEL54.01		DEL117.02			CPE	166519540	166638926
			DEL54.01		DEL117.02			TLL1	167013860	167244443
			DEL54.01			DEL120.01		SPOCK3	167891110	168392316
			DEL54.01			DEL120.01		ANXA10	169250282	169345468
			DEL54.01			DEL120.01		DDX60	169374021	169476478
			DEL54.01			DEL120.01		DDX60L	169514461	169638213
			DEL54.01			DEL120.01		PALLD	169654792	170086183
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		CBR4	170145319	170167997
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		SH3RF1	170251982	170428824
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		NEK1	170557813	170770307
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		CLCN3	170778297	170878731
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		C4orf27	170887205	170915637
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		MFAP3L	171144325	171184936
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		AADAT	171217948	171247947
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		HSP90AA6P	171739196	171762710
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		GALNTL6	172971229	174199266
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		AC131952.1	174144921	174153488
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		GALNT7	174326479	174481692
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		HMGB2	174489363	174492167
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		SAP30	174528668	174535257
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		AC097534.3-1	174545875	174557192
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		AC093849.2-2	174625789	174626004
DEL0.03				DEL118.01		DEL120.01		HAND2	174864227	174887333
DEL0.03				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		FBXO8	175394384	175441977
DEL0.03				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		KIAA1712	175441631	175490017
DEL0.03				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		HPGD	175647958	175680213
DEL0.03				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		GLRA3	175799773	175987040
				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		ADAM23	176078132	176133363
				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		GPM6A	176791083	177160642
				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		WDR17	177224126	177340959
				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		SPATA4	177342719	177353816
				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		ASB5	177371825	177427367
				DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		SPOCK3	177476126	177486436
		DEL126.04		DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		VEGFC	177841685	177950889
		DEL126.04		DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		NEIL3	178468022	178520994
		DEL126.04		DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		AGA	178588918	178600585
	DEL126.04			DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		AC106142.1	180299881	180302318
	DEL126.04			DEL118.01	DEL118.01	DEL120.01		DDIT3	182482168	182658408

Zugewinne

Chromosom 4p

Auf dem Chromosom 4p fand sich nur ein Zugewinn in einem Prostatakarzinom (IGP57), der zudem nur sehr schwach ausgeprägt war.

Chromosom 4q

4q21

Auf dem langen Arm des Chromosoms fanden sich Zugewinne in 4 Prostatakarzinomen und in der Zelllinie DU145. Ein Fall, IGP57, zeigte sehr viele kleine Zugewinne, die über den gesamten Arm verteilt waren. Zu Überschneidungen kam es nur auf der Bande 4q21 in 3 Fällen (Abbildung 34), die einen gemeinsam zugewonnenen Bereich aufwiesen. Der längste Zugewinn umfasste 22,6Mb, der kürzeste Zugewinn umfasste nur 208kb und definierte den kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereich in seiner Länge. Er enthielt drei Gene, USO1, PPEF2 und NAAA, die allesamt nicht als onkogen oder anderweitig fürs Tumorgeschehen relevant bekannt sind. Es sei jedoch erwähnt, dass NAAA, ein Gen, das für ein Enzym

kodiert, das N-acylethanolamin hydrolysiert, in einer Studie von 2008 in den Prostatakarzinom-Zelllinien PC3, DU145 und LNCaP als relativ hoch exprimiert und von LNCaP sogar als sezerniert beschrieben wurde und daher auch als möglicher Tumormarker für das Prostatakarzinom vorgeschlagen wurde (84).

Abbildung 33: Kopiezahlprofile von Chromosom 4 mit 4q31 Zugewinnen

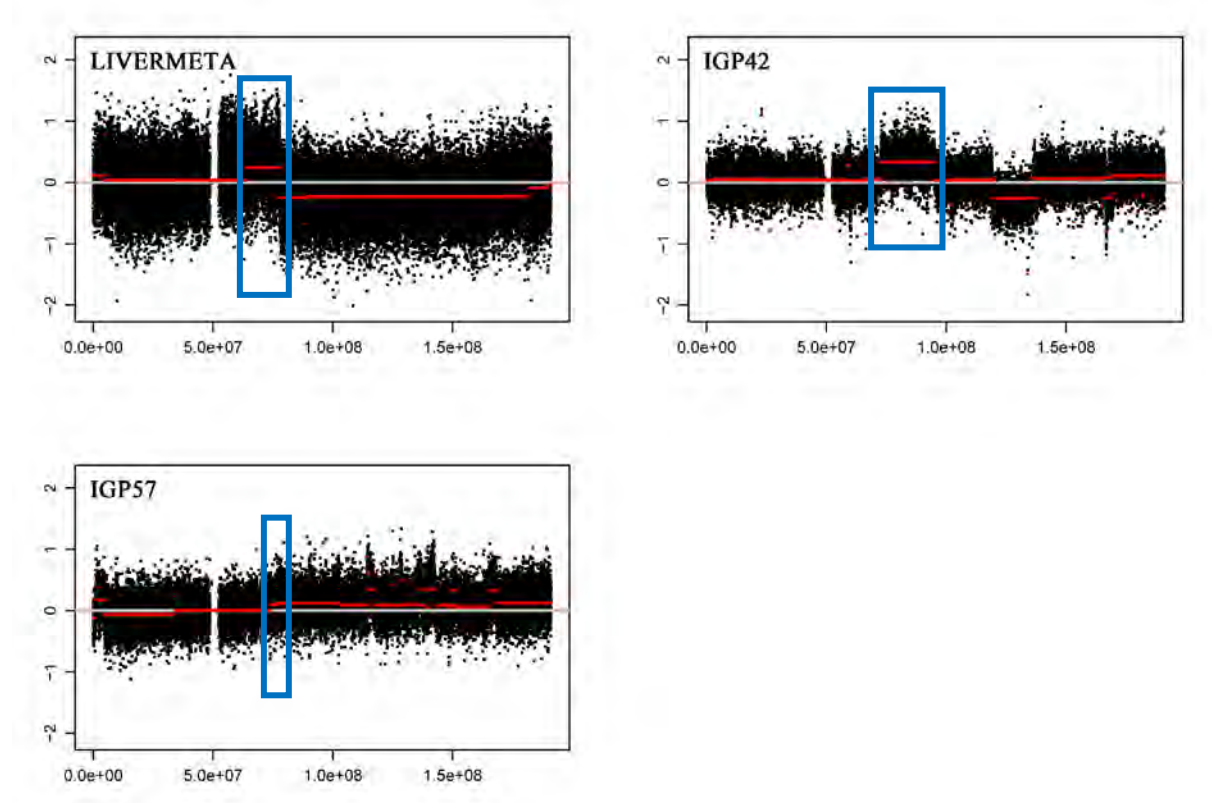


Abbildung 34: Kartierung der Zugewinne auf 4q21
LiverMeta IGP42 IGP57

ATMP-155.4R	LPNHS	E2845434	E2828762
ATMP-155.4R	ACB2355.5	E602618	E4357273
ATMP-155.4R	EPHNS	E1522241	E4128184
ATMP-155.4R	CGMP-C1	E1883514	E4833514
ATMP-155.4R	BRDQ1	E6187841	E6155555
ATMP-155.4R	MDAB	E1648477	E4249484
ATMP-155.4R	SHMR	E2825071	E8184353
ATMP-155.4R	TMPE5514D	E6359135	E6402311
ATMP-155.4R	TMPE5514M	E1544574	E4511973
ATMP-155.4R	TMPE5514P	E665511P	E4729182
ATMP-155.4R	SVT14L	E6688837	E6611618
ATMP-155.4R	TMPE5514P	E1571450	E4734884
ATMP-155.4R	VTMD-C1	E6658788	E6638413
ATMP-155.4R	ACW4737.4	E6352457	E6324354
ATMP-155.4R	TMPE5514E	E6655072	E4545317
ATMP-155.4R	UGT2D-1	E6655088	E4516848
ATMP-155.4R	AC147852.2	E1534511	E3216833
ATMP-155.4R	TMPE5514E2	E1545188	E4515253
ATMP-155.4R	UGT2D-15	E1554533	E3578373
ATMP-155.4R	UGT2D-18	E3714582	E3751583
ATMP-155.4R	UGT2D-3	E6628275	E6638383
ATMP-155.4R	UGT2D-13	E3584425	E6115851
ATMP-155.4R	ACB144617.2	E3585135	E615854
ATMP-155.4R	UGT2D-7	E3583614	E6115733
ATMP-155.4R	UGT2D-28	E6688886	E6153555
ATMP-155.4R	AC188878.3.2	E6238738	E6236132
ATMP-155.4R	AC188878.3.3	E6111158	E6132843
ATMP-155.4R	UGT2D-4	E6688879	E6332145
ATMP-155.4R	UGT2A1	E4488924	E6548887
ATMP-155.4R	SULT1B4	E6627777	E666181
ATMP-155.4R	SULT1E1	E6141528	E678453
ATMP-155.4R	COX151	E6611888	E6668477
ATMP-155.4R	CSMD	E6655164	E666181
ATMP-155.4R	STAT14	E6655237	E6682768
ATMP-155.4R	HTHS	E3528241	E6338434
ATMP-155.4R	HTHS	E6687148	E6331615
ATMP-155.4R	C4-4F8	E1554133	E673884
ATMP-155.4R	ODAP1	E1683833	E1684881
ATMP-155.4R	C4-4F2	E1165377	E1153553
ATMP-155.4R	CSM3	E1428234	E1451732
ATMP-155.4R	C4-4F35	E1253528	E1237421
ATMP-155.4R	SHR30	E1251882	E1237412
ATMP-155.4R	SHR30	E6238384	E6238458
ATMP-155.4R	PRO1-1	E6238188	E6184835
ATMP-155.4R	TMUGP	E1922522	E1883838
ATMP-155.4R	AMTH	E1418887	E1433884
ATMP-155.4R	AMTH	E1432582	E1587531
ATMP-155.4R	CHAMH	E1713722	E1714885
ATMP-155.4R	IGP	E1748131	E1751114
ATMP-155.4R	UTP3	E1723838	E1725132
ATMP-155.4R	RIIP-X	E1883838	E1883838
ATMP-155.4R	GBSF4	E1988388	E1924488
ATMP-155.4R	GRK16A	E1988388	E1987255
ATMP-155.4R	DICV	E2828718	E2115181
ATMP-155.4R	SLC4A4	E2214877	E2255555
ATMP-155.4R	GC	E2828338	E2868738
ATMP-155.4R	HMPF2	E1165182	E1165182
ATMP-155.4R	ADAMT53	E3555551	E3555558
ATMP-155.4R	COX38	E1933888	E410338
ATMP-155.4R	AMHRD10	E1533833	E410338
ATMP-155.4R	ALP	E4488878	E4585355
ATMP-155.4R	APF	E4528378	E4583838
ATMP-155.4R	AMH1	E4533826	E4188384
ATMP-155.4R	RAM55E	E457824	E4785151
ATMP-155.4R	IL8	E4825122	E4828235
ATMP-155.4R	CXCL6	E4821277	E423843
ATMP-155.4R	FAV1	E4337477	E433882
ATMP-155.4R	CXCL1	E4533878	E468248
ATMP-155.4R	EP4	E6655558	E6685141
ATMP-155.4R	PRDP	E5874822	E5877274
ATMP-155.4R	CXCL3	E5888224	E5888286
ATMP-155.4R	CXCL8	E6121178	E5433554
ATMP-155.4R	CXCL2	E5163327	E5188374
ATMP-155.4R	HYALPD2L	E5888224	E5876273
ATMP-155.4R	EP-CH	E5338388	E5338162
ATMP-155.4R	EREG	E5443724	E5473841
ATMP-155.4R	ARCO	E1523715	E1533838
ATMP-155.4R	ARCOB	E5338388	E538355
ATMP-155.4R			
ATMP-155.4R	ATC	E5888833	E5338388
ATMP-155.4R	AC148878.3.2	E6177322	E6184742
ATMP-155.4R	ECMV1	E663831	E585852
ATMP-155.4R	TMAP1	E658878	E6674268
ATMP-155.4R	C4-4F6	E1588237	E118181
ATMP-155.4R	CDK12	E6272828	E7274745
ATMP-155.4R	UGP3	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E6674762
ATMP-155.4R	ATMP-155.4R	E6766374	E66

3.5 Chromosom 5

Deletionen

Chromosom 5p

In 10 von 72 Prostatakarzinomen (13,9%), aber in keiner Zelllinie, fanden sich Deletionen auf Chromosom 5p.

Der einzige Bereich mit überlappenden Deletionen fand sich auf der Bande 5p15.

5p15

In drei Prostatakarzinomen fielen hier Deletionen mit einer Größe von 1,2Mb bis 46,3Mb auf (Abbildung 35), die einen kleinsten gemeinsamen Bereich definierten, der etwa 600kb umfasste (Abbildung 36). Er beinhaltete 3 Gene (NSUN2, SRD5A1 und POLS). Allerdings sind Deletionen dieser Gene nicht gut mit einer Tumorsuppressorfunktion vereinbar. Insbesondere SRD5A1 katalysiert sogar die Konversion von Testosteron in Dihydrotestosteron.

In IGP 26 ist darüberhinaus ein starker Peak vorhanden, der aber nicht auf ein bekanntes, kodierendes Gen fällt.

Abbildung 35: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5p15 Deletionen

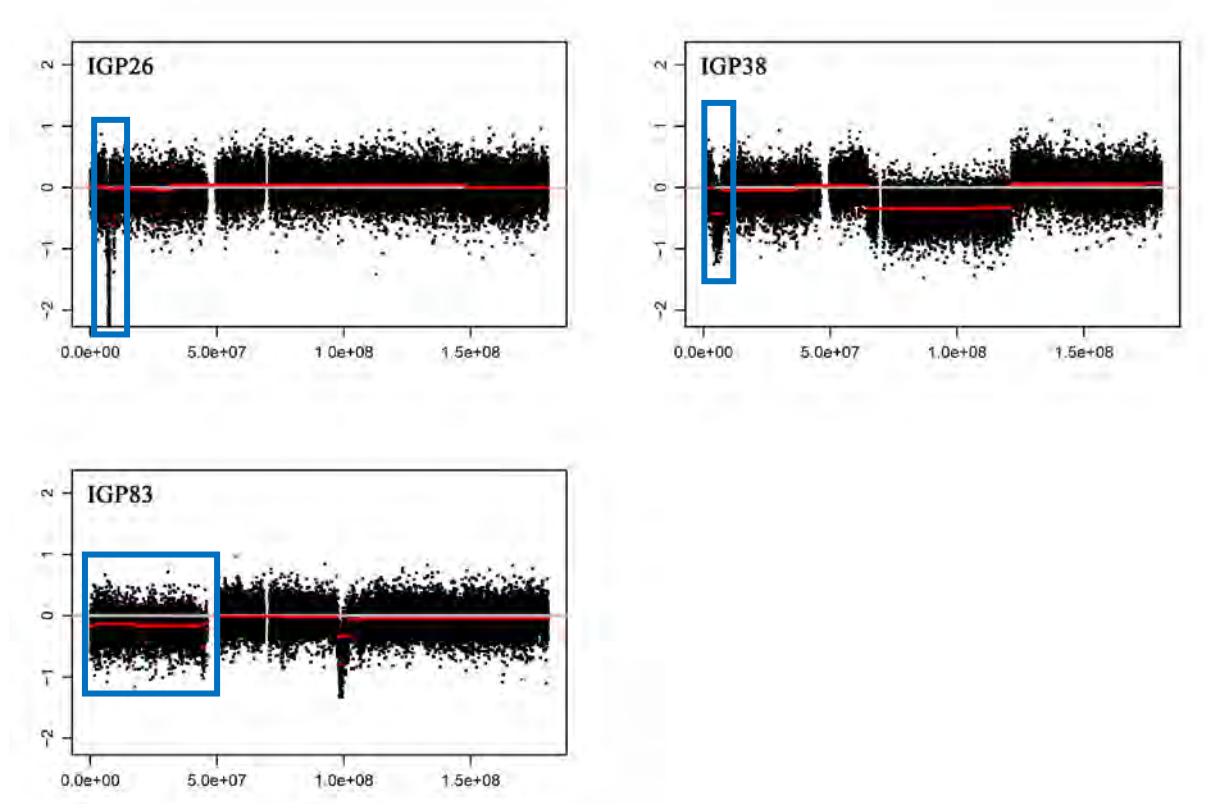


Abbildung 36: Kartierung der Deletionen auf 5p15

IGP 26	IGP 38	IGP 29	IGP 83			
			DEL223.01	IRX4	1930549	1935880
		DEL135.01	DEL223.01	IRX2	2798959	2804774
		DEL135.01	DEL223.01	C5orf38	2805258	2808511
		DEL135.01	DEL223.01	IRX1	3649168	3654517
	DEL124.01		DEL223.01	AC010451.9	5091634	5123107
	DEL124.01		DEL223.01	ADAMTS16	5193443	5373412
	DEL124.01		DEL223.01	AC012607.8	5475807	5543337
	DEL124.01		DEL223.01	MED10	6425840	6431039
DEL41.03	DEL124.01		DEL223.01	AC093307.5	6502088	6545705
DEL41.03	DEL124.01		DEL223.01	NSUN2	6652355	6686157
DEL41.03	DEL124.01		DEL223.01	SRD5A1	6686500	6722673
DEL41.03	DEL124.01		DEL223.01	POLS	6767718	6810161
DEL41.03			DEL223.01	AC091951.3	7352487	7354545
DEL41.03			DEL223.01	ADCY2	7449343	7883194
			DEL223.01	C5orf49	7883494	7904603

Chromosom 5q

Auf Chromosom 5q fanden wir Deletionen in 26 Prostatakarzinomen (36,1%) und 4 der 5 Zelllinien. Die Deletionen zentrierten sich grob um 2 Bereiche, 5q13 und 5q21, wo sie kleinste gemeinsam deletierte Bereiche mit sehr zahlreichen Deletionen bildeten.

5q13

In dem Bereich 5q13 wurden 13 Fälle mit Deletionen identifiziert (Abbildung 37). Die kürzeste Deletion betrug etwa 2Mb, während die längste etwa 90Mb groß war. Die kleinste Deletion war in allen anderen Deletionen enthalten (TB1177) und definierte somit diesen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich in seiner Länge. Innerhalb dieses 2Mb großen Bereiches fanden sich zwölf Gene (blauer Rahmen in Abbildung 38, Tabelle 8).

Auch wenn die Deletion in TB1177, wie in der Heatmap (Abbildung 39) zu erkennen, telomerwärts recht klar umschrieben endet, ist dies, schaut man sich die Kopiezahlprofile an (Abbildung 37), centromerwärts nicht der Fall. Daher werden in Tabelle 9 19 Gene aufgeführt, die, wenn man TB1177 nicht zur Definition des centromerwärts gelegenen Endes des Bereiches heranzieht (roter Rahmen in Abbildung 38), zusätzlich zu den anderen 12 Genen in den nun erweiterten kleinsten gemeinsam deletierten Bereich fallen.

Von den Genen, die in dem mit TB1177 definierten kleinsten gemeinsam deletierten Bereich liegen, sind 2 Gene potentiell fürs Tumorgeschehen relevant: MAP1B und BTF3.

MAP1B (grüner Pfeil in Abbildung 39) ist ein Gen, das für ein Protein kodiert, welches für den Aufbau von Mikrotubuli wichtig ist. Es existiert eine Studie, in der gezeigt wurde, dass MAP1B p53 negativ reguliert (85).

BTF3 (roter Pfeil in Abbildung 39) ist ein Transkriptionsfaktor, der die Apoptose moduliert und Einfluss auf fürs Tumorgeschehen relevante Gene nimmt (86).

In dem erweiterten, ohne TB1177 definierten, kleinsten gemeinsam deletierten Bereich fanden sich die möglichen Tumorsuppressorgene TAF9, RAD17 und BIRC1. Allerdings fand sich hier auch das Gen CDK7.

CDK7 kodiert für ein Protein der Familie der Cyclin-dependent Kinasen (CDKs). CDKs spielen eine unverzichtbare Rolle im Zellzyklus, unter anderem, indem sie das Retinoblastoma-Protein phosphorylieren und dadurch den Übergang der G1-Phase in die S-Phase ermöglichen. CDK7 spielt essentielle Rollen sowohl im Zell-Zyklus als auch in der Transkription: So ist CDK7 eine von 3 Untereinheiten der Cyclin-dependent Kinase (CDK) Activating Kinase (CAK), welche die aktivierende Phosphorylierung der CDK1, CDK2, CDK4 und CDK6 katalysiert und somit zum Fortschreiten des Zellzyklus beiträgt. Des Weiteren ist die CAK Teil des Transkriptionsfaktors TFIID (87),(88). Aufgrund der Unverzichtbarkeit der CDKs für die Progression des Zellzyklus gibt es bereits Inhibitoren, die momentan als Tumorthapeutikum erprobt werden. Flavopiridol und Roscovitine sind neu entwickelte Wirkstoffe, die pan-spezifisch CDKs hemmen. Ihre Tauglichkeit als Therapeutika wird momentan diskutiert. Die CDK7 ist eine der CDKs, die bei ihrer Wirkung im Zentrum zu stehen scheinen (89).

Es scheint also ausgeschlossen, dass eine Deletion der CDK7, wie es hier in 12 Tumoren der Fall ist, das Tumorstadium begünstigt. Eine Funktion als Tumorsuppressorgen kommt nicht in Frage.

TAF9 kodiert für ein Protein, das eine Untereinheit des Transkriptionsfaktors TFIID darstellt (90). Fürs Tumorgeschehen relevant kann TAF9 dadurch sein, dass es zur optimalen Aktivierung von p53 beiträgt (91).

RAD17 ist bekannt dafür, eines der Gene zu sein, die eine Zelle nach einer DNA-Schädigung in den G2-Phasen-Arrest stellen (92),(93).

BIRC1, auch bekannt als NAIP, was für „neuronal apoptosis inhibitory protein“ steht, kodiert für ein Protein, das zur Gruppe der NOD-like Receptors gehört. Diese Gruppe kodiert für Proteine, die konservierte Domänen von intrazellulären Bakterien erkennen. Mutationen in NOD-like Receptor Genen sollen Auto-Immun Krankheiten, wie z.B. Morbus Crohn auslösen (94). BIRC1 ist in der Lage, die Spaltung der Procaspase 3 durch die aktivierte Caspase 9 zu verhindern, und damit die Apoptose zu blockieren (95).

Interessanterweise zeigt die zweitkleinste Deletion (TB937) einen besonders starken Peak, der allerdings außerhalb der kleinsten gemeinsam deletierten Region liegt. In diesem Bereich befinden sich lediglich zwei putative Gene sowie ein Protein-kodierendes Gen, das ENC1 (blauer Pfeil in Abbildung 39).

ENC1 wird als fragliches Tumorsuppressor-Gen in Melanomen gesehen. Die Autoren beschreiben eine Inaktivierung des Genes durch Promotor-Hypermethylierung (96).

In der Heatmap-Darstellung (Abbildung 39) wird deutlich, dass der auch in den Kopiezahlprofilen (Abbildung 37) deutlich sichtbare Peak in TB937 das potentielle Zielgen ENC1 (blauer Pfeil in Abbildung 39) vollständig trifft und auf eine homozygote Deletion hinweist. Andere in den Kopiezahlprofilen sichtbare, z.T. nur sehr schwache Peaks sind in der Heatmap-Darstellung nicht aufgefallen, da sie außerhalb des dort dargestellten interessanten Bereichs liegen. Die Heatmap des Falles TB1177 zeigt, dass die Deletion dieses Falles tatsächlich, wie in den Kopiezahlprofilen (Abbildung 37) ebenfalls zu erkennen, telomerwärts scharf umschrieben ist und auf dem Gen BTF3 (roter Pfeil in Abbildung 39) endet.

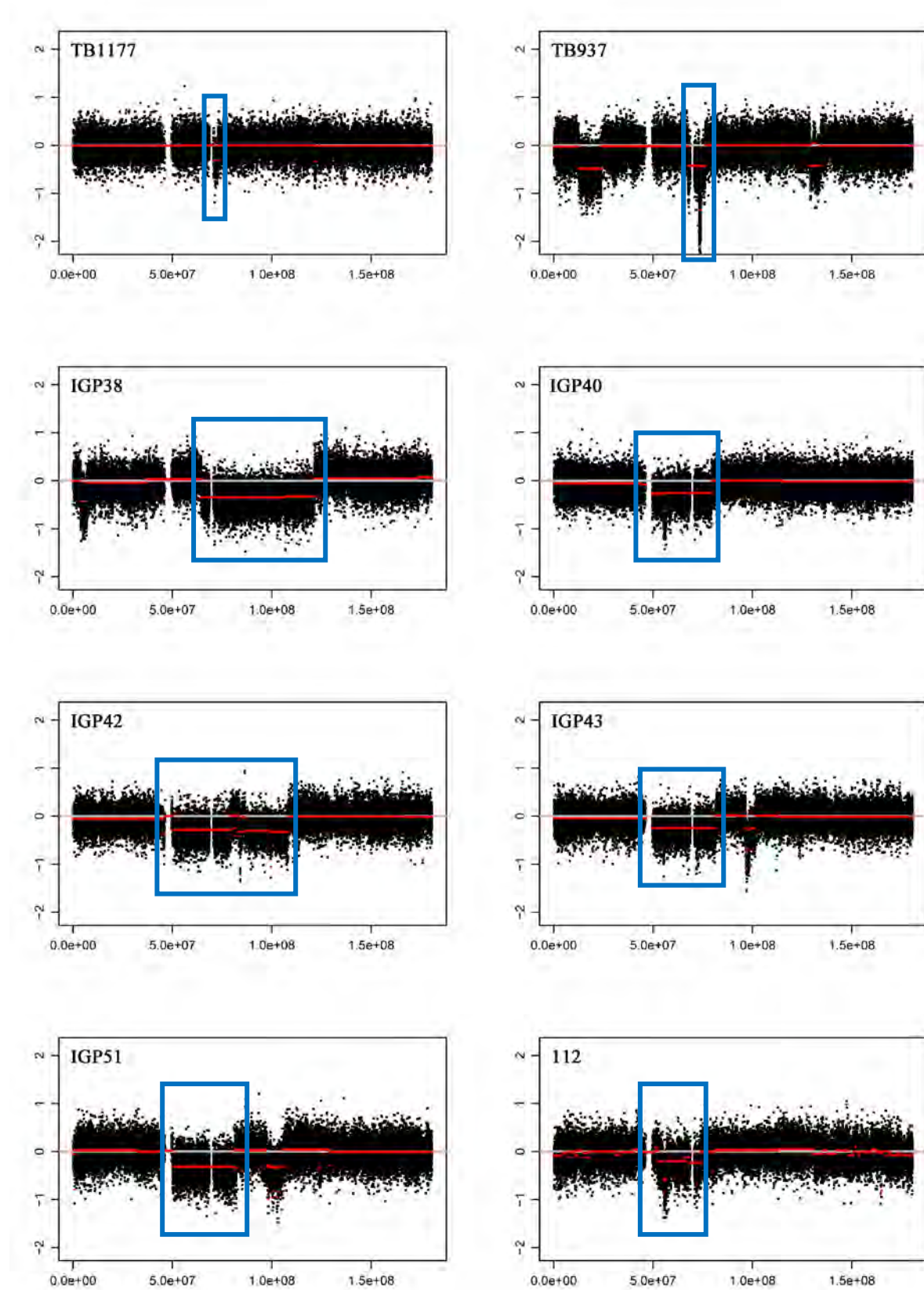
5q11

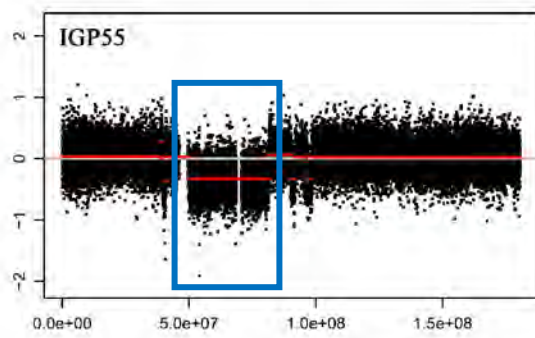
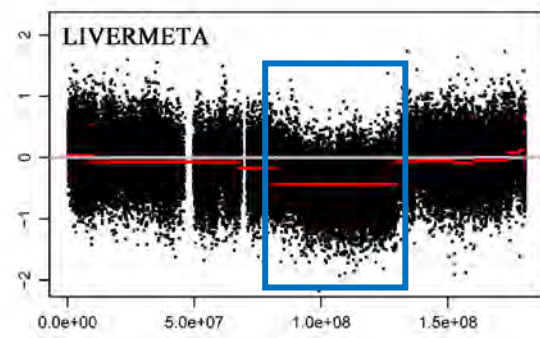
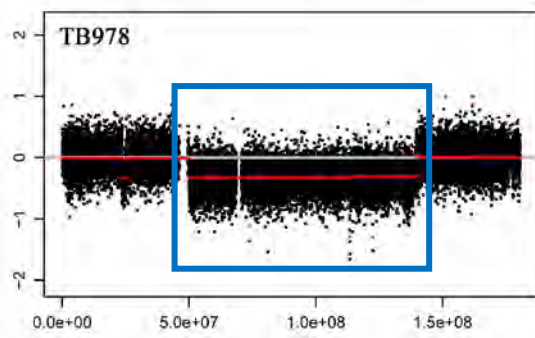
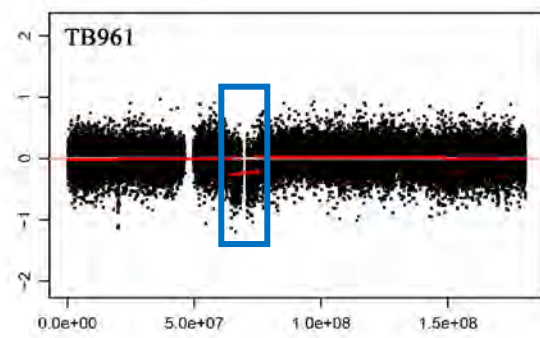
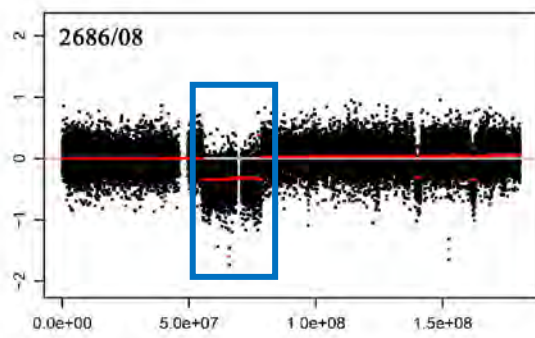
Ein weiterer auffälliger, ca. 1Mb umfassender Peak fand sich centromerisch der vorbeschriebenen Aberration auf der Bande 5q11 in dem Fall IGP40 (Abbildung 37). Insgesamt acht Tumoren zeigten eine Deletion in diesem Bereich. Protein-kodierende Gene in diesem Bereich waren IL6ST, ANKRD55, MAP3K1, C5orf35 und MIER3.

IL6ST kodiert für ein Protein, das Teil eines Zytokin-Rezeptorkomplexes ist, und neben z.B. Interleukin 6 auch Signale des Proteins Oncostatin M übermittelt. Daher trägt es auch unter anderem das Synonym Oncostatin M-Rezeptor. Es ist bekannt, dass vor allem in gastrointestinalen, aber auch in anderen Tumoren, dieses Gen, z.B. durch Methylierung ruhiggestellt wird (97),(98).

Auch MAP3K1 ist ein Gen, das eine Rolle in der Tumorentstehung spielen könnte. Es kodiert für ein Gen der Map-Kinase Signalkette, die die zelluläre Antwort auf mitogene und metabolische Stimuli mitvermittelt. Es ist beschrieben worden, dass sich SNPs in MAP3K1 auf den Lymphknotenbefall von Mamma-Tumoren auswirken (99). Außerdem wurde bei einer Kohorte von amerikanischen Frauen afrikanischer Herkunft eine Assoziation von MAP3K1 mit der Suszeptibilität für Brustkrebs gefunden (100).

Abbildung 37: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5q11 und 5q13 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)





X22RV3	PC3	TB1177	TB937	IGP32	IGP33	IGP38	IGP40	IGP42	IGP43	IGP51	112	2686/08	TB961	TB978	LiverM.	IGP55
--------	-----	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----	---------	-------	-------	---------	-------

69

Tabelle 8: Im kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf 5q13 liegende Gene

MCCC2
CARTPT
MAP1B
MRPS27
PTCD2
ZNF366
TNPO1
FCHO2
TMEM171
TMEM174
BTF3

Tabelle 9: Im erweiterten kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf 5q13 liegende Gene

PIK3R1
SLC30A5
CCNB1
CENPH
MRPS36
CDK7
CCDC125
TAF9
RAD17
MARVELD2
OCLN
GTF2H2C
SERF1B
SMN2
SERF1A
SMN1
BIRC1
GTF2H2
PMCHL2

Abbildung 39: 5q13: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): X22RV1, TB1177, TB937, IGP32, IGP33, IGP38, IGP40, IGP42

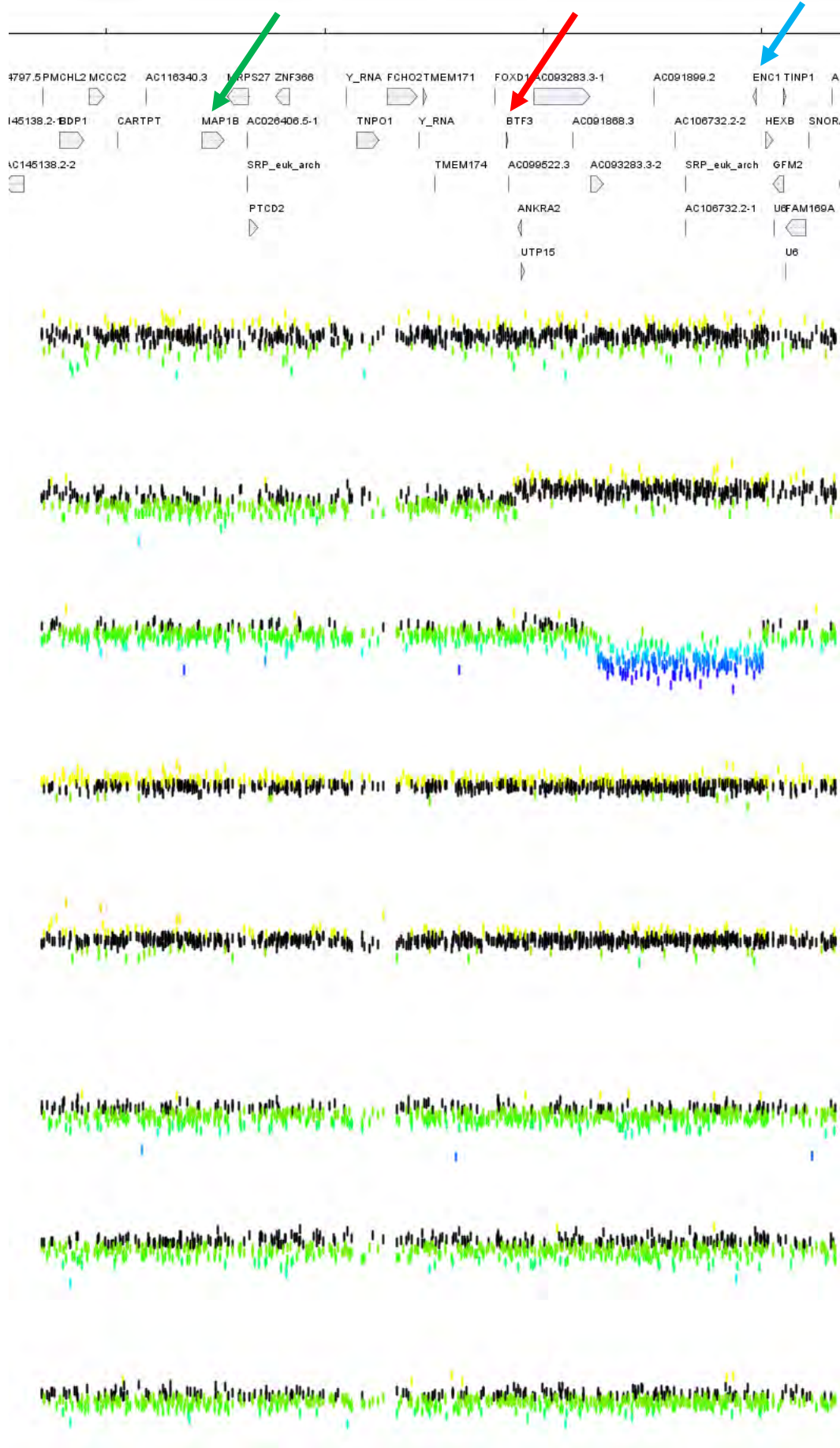


Abbildung 40: 5q13: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP43, IGP51, 112, 2686/08, TB961, TB978, IGP55, IGP83



5q14

Etwa 20 Megabasen telomerisch des vorher beschriebenen Bereichs fand sich jeweils eine weitere kleine Deletion in 2 Prostatakarzinomen. In 4 Prostatakarzinomen waren große Deletionen vorhanden, die den kleinen Bereich auf 5q14 einschlossen (Abbildung 41). Im kleinsten gemeinsam deletierten Bereich befanden sich zwei Protein-kodierende Gene, nämlich GPR98 und ARRDC3 (Abbildung 42).

Abbildung 41: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5q14 Deletionen

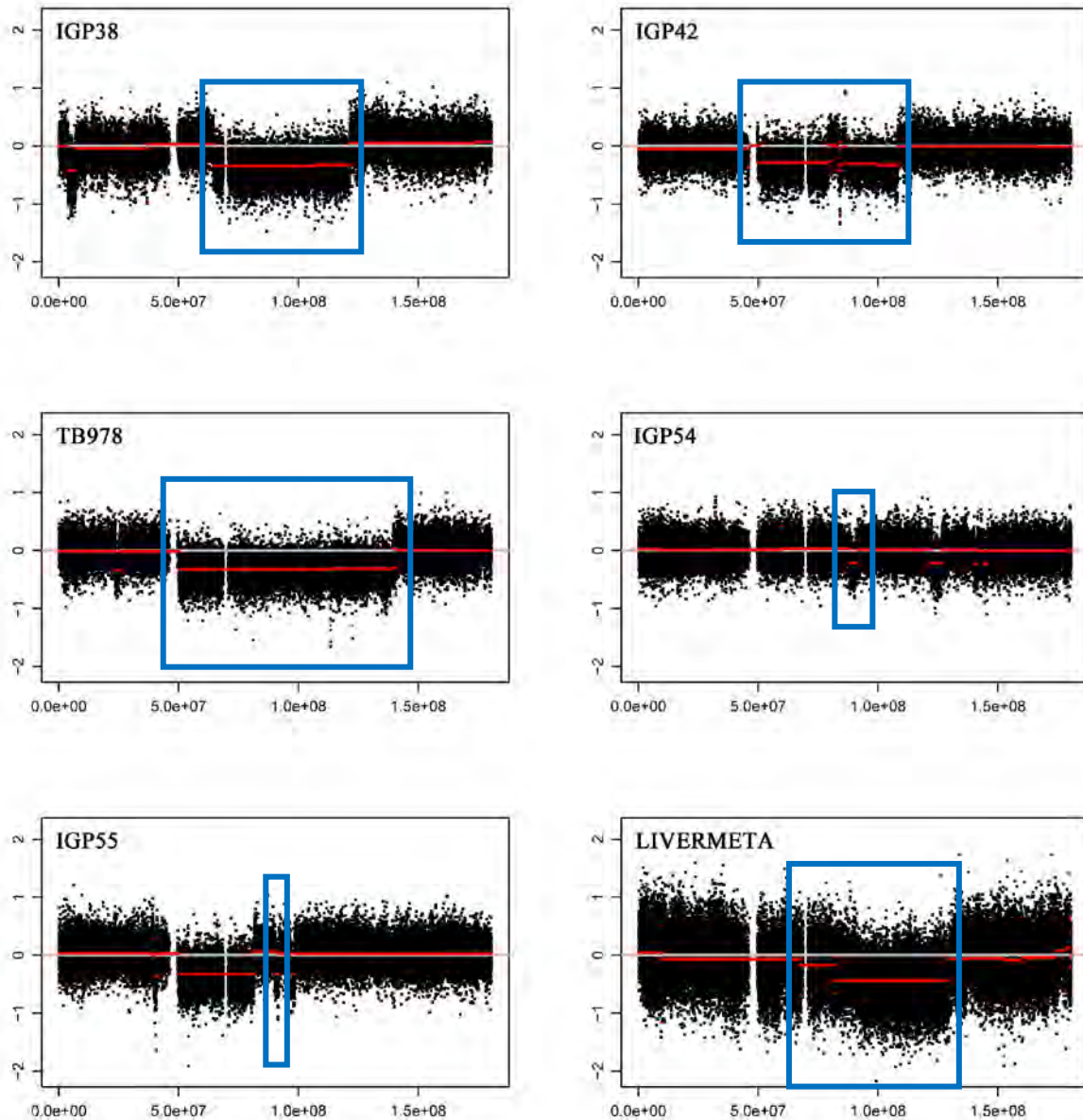


Abbildung 42: Kartierung der Deletionen auf 5q14

IGP32	IGP38	IGP42	TB978	LiverM.	IGP54	IGP55			
	DEL124.02		DEL134.01	DEL136.01			ATP6AP1L	81611037	81649981
DEL57.03	DEL124.02		DEL134.01	DEL136.01			AC026698.6	81714520	81718091
DEL57.03	DEL124.02		DEL134.01	DEL136.01			TMEM167A	82387742	82408935
DEL57.03	DEL124.02		DEL134.01	DEL136.01			XRCC4	82409073	82685333
DEL57.03	DEL124.02		DEL134.01	DEL136.01			CSPG2	82803339	82912737
	DEL124.02		DEL134.01	DEL136.01			HAPLN1	82972502	83052454
	DEL124.02		DEL134.01	DEL136.01			EDIL3	83273882	83716367
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01			NBPF22P	85614018	85624748
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01		DEL216.15	COX7	85949540	85952337
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01			RASA1	86599838	86723488
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01			CCNH	86725844	86744592
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01			TMEM161B	87526779	87600421
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01	DEL215.01		MEF2C	88051922	88214780
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01	DEL215.01		CETN3	89725287	89741359
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01	DEL215.01		AC093510.2	89789778	89806341
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01	DEL215.01		POLR3G	89806437	89846125
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01	DEL215.01		LYSMDS	89847200	89881137
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01	DEL215.01	DEL216.16	GPR98	89890373	90495789
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01	DEL215.01	DEL216.16	ARRDC3	90700299	90714877
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01			NREF1	92844788	92855584
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01			AC106818.2	92961819	92965060
	DEL124.02	DEL126.05	DEL134.01	DEL136.01			FAM172A	92979531	93473096

5q21

In diesem Bereich wiesen 13 von 80 Prostatakarzinomen sowie die Zelllinie BPH-1 eine Deletion auf. 12 dieser insgesamt 14 Fälle umschrieben einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von ca. 1Mb Größe. Dieser Bereich enthielt jedoch keine Protein-kodierenden Gene. Flankierend um diesen kleinsten gemeinsamen Bereich befanden sich in 9 Fällen etwas größere Deletionen und eine ebenfalls sehr kleine. In diesem, von den größeren Deletionen definierten, flankierenden, am dritthäufigsten deletierten Bereich lagen die Gene *RGMB* (grüner Pfeil in Abbildung 45 und Abbildung 46), *CHD1*, *FAM174A*, *ST8SIA4*, *SLCO4C1* und *SLCO6A1* (roter Pfeil in Abbildung 45 und Abbildung 46).

Von diesen Genen ist nur *CHD1* als fürs Tumorgeschehen bedeutsam bekannt.

CHD1 ist als Regulator der Chromatinstruktur und der Genexpression beschrieben worden und gehört zur Gruppe der haploinsuffizienten Gene (101).

Deletionen auf der Bande 5q21 gelten in Prostatakarzinomen zwar als recht häufig, wurden allerdings noch nicht näher untersucht. Es weisen allerdings unabhängige Studien darauf hin, dass das wahrscheinlich relevante Zielgen von Aberrationen in dieser Region das *CHD1* ist, was auch durch Mutationen und Translokationen innerhalb von *CHD1* als inaktiviert beschrieben worden ist.

Dieser Verdacht wurde von einer neuen Studie, die erst während der abschließenden Arbeiten an dieser Dissertation publiziert worden ist, massiv erhärtet. In dieser Studie von Berger et al. wurde zum weltweit ersten Mal das gesamte Genom von Prostatakarzinomen sequenziert (102) und hierbei festgestellt, dass in 3 von 7 sequenzierten Prostatakarzinomen eine *CHD1*-Inaktivierung vorlag. Im ersten Fall handelte es sich um eine Splice-Site Mutation am Übergang der Exons 22/23, im zweiten um eine interstitielle Deletion, die zum Verlust der Exons 1-30 (von insgesamt 35 Exons) des *CHD1* führt, und im dritten Fall um eine Translokation mit Bruchpunkten im Intron 11-12 des *CHD1* und 72kb vor dem *CDH10* Gen auf Chromosom 5p14.2, die zum Verlust der Exons 12-35 von *CHD1* führt. *CHD1* gehört somit zu den am häufigsten inaktivierten Genen in dieser Studie (102).

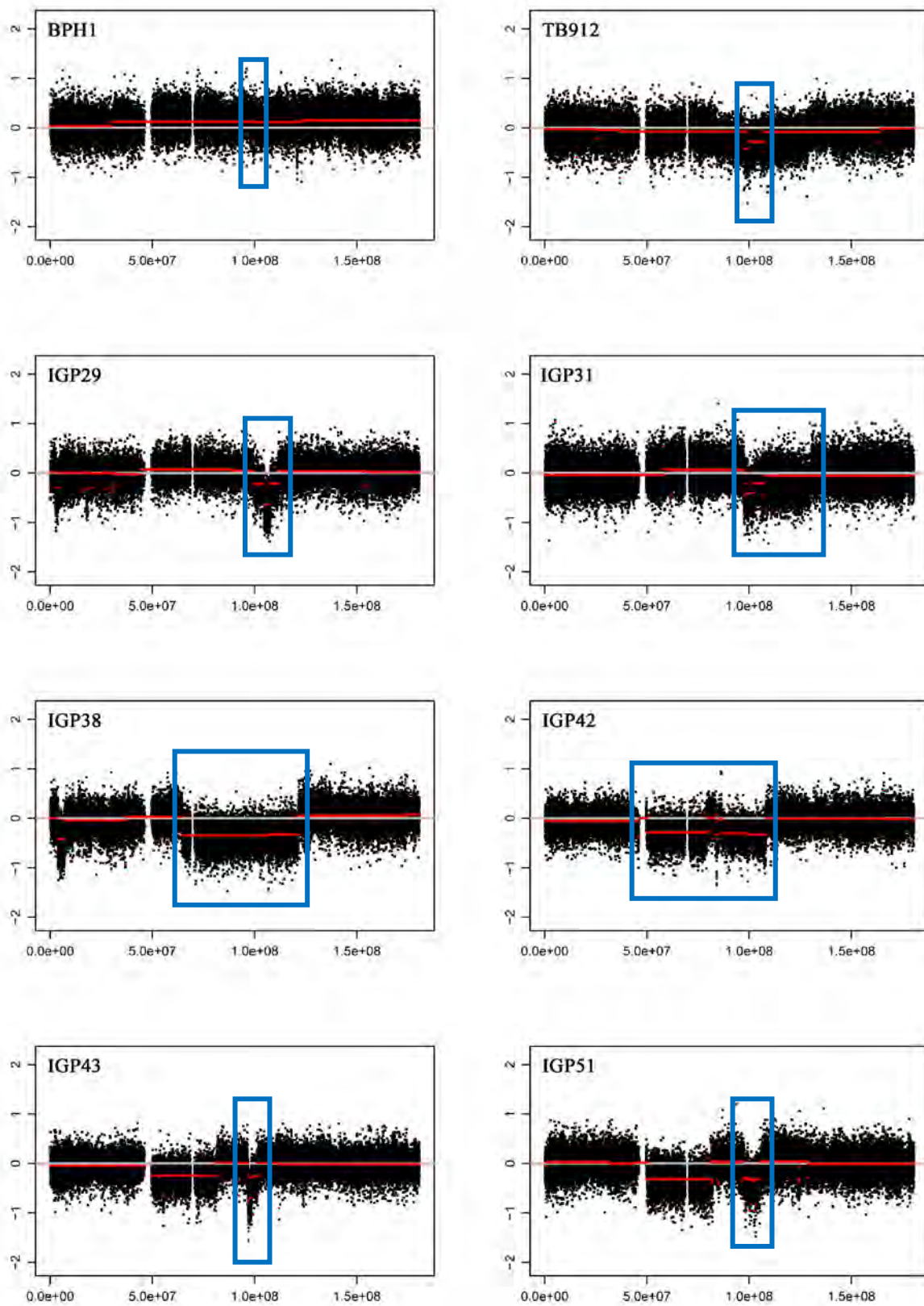
Dies alles legt nahe, dass *CHD1* eine wichtige Rolle in der Tumorigenese des Prostatakarzinoms spielt.

Bei der Betrachtung der Heatmaps dieses Bereichs (Abbildung 45 und Abbildung 46) fiel Folgendes auf: Der Peak in der recht breiten Deletion in IGP 29 deutete auf eine homozygote Deletion hin, tangierte nicht den als kleinsten gemeinsamen definierten Bereich, schloss aber ein Gen mit der Bezeichnung „EFNA5“ (blauer Pfeil in Abbildung 45 und Abbildung 46) ein, das ebenfalls in der Heatmap des Falles IGP83 auffällig wurde, wo ein schmaler, aber deutlicher Peak nur auf dieses Gen fiel und dieses teildeletierte (gelber Pfeil in Abbildung 46). Vom Algorithmus, der über die Rohdaten gelegt worden war, wurde diese kleine Deletion ebenfalls erkannt. Der Grund, aus dem dieser Peak in der Kartierung der Aberrationen nicht auftaucht, ist, dass der Peak im Kopiezahlprofil (Abbildung 43) so unauffällig war, dass dieser nicht in die Auswertung aufgenommen wurde. Des Weiteren fiel auf, dass IGP43 einen Peak aufweist, der von den Genen des kleinsten gemeinsamen Bereiches RGMB (grüner Pfeil in Abbildung 45 und Abbildung 46) und CHD1 (schwarzer Pfeil in Abbildung 45 und Abbildung 46) deletiert und scheinbar exakt auf dem Endpunkt der Deletion in IGP55 endet (brauner Pfeil in Abbildung 46).

EFNA5 kodiert für eine Rezeptor-Tyrosinkinase der Ephrin-Familie, die eine Rolle in der Neuronalentwicklung spielt.

In zahlreichen Studien ist der Einfluss von EFNA5 und anderen Genen der Ephrin-Familie auf die Tumorigenese untersucht worden, mit z.T. sehr unterschiedlichen Ergebnissen. So wurde EFNA5 in der ALL als hypermethyliert und vermindert exprimiert beschrieben (103). In duktalem Pankreaskarzinomen wurde eine erhöhte Expression als korrelierend mit einem signifikant kürzeren Überleben festgestellt (104), in Chondrosarkomen wurde EFNA5 als herunterreguliert (105) und in primären Gliomen sogar als Tumorsuppressorgen beschrieben (106).

Abbildung 43: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



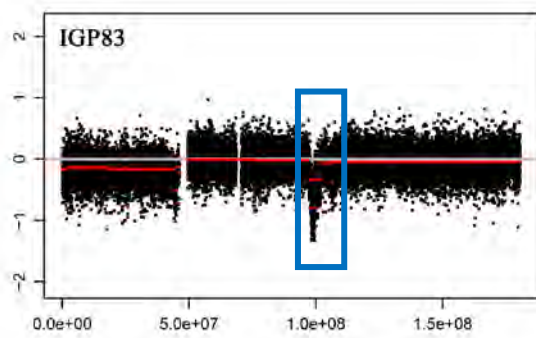
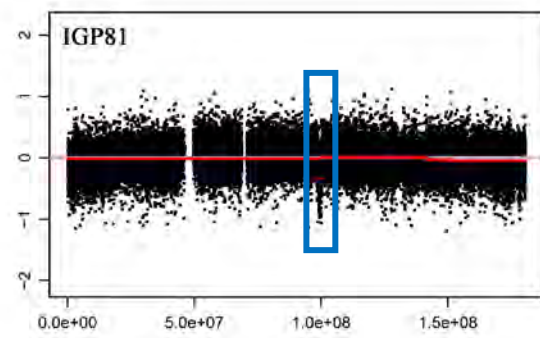
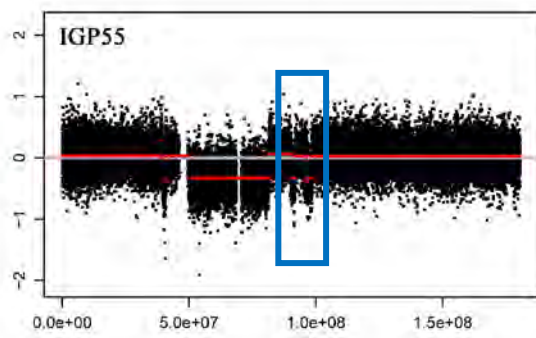
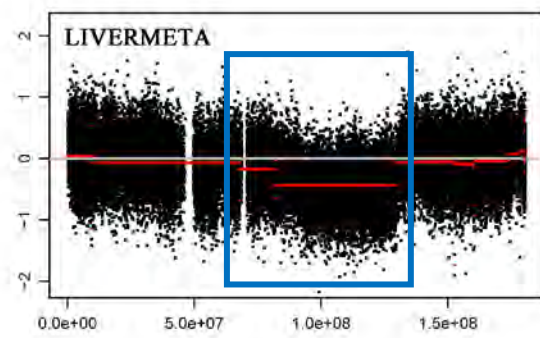
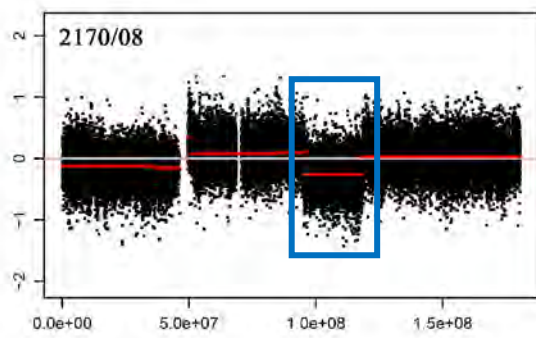


Abbildung 44: Kartierung der Deletionen auf 5q21

BPH1	TB912	IGP29	IGP31	IGP38	IGP42	IGP 43	IGP51	2170/08	TB978	LiverMeta	IGP55	IGP81	IGP83			
				DEL124.02	DEL126.05				DEL130.01	DEL136.01				GLRX	95175431	95184198
				DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				ELL2	95246560	95323531
				DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				PCSK1	95751875	95794708
				DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.17			CAST	96023533	96136143
				DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.17			ARTS-1	96122270	96169648
				DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.17			LRAP	96237960	96279365
				DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.17			LINPEP	96296854	96390871
				DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.18			LUX1	96453331	96504195
				DEL124.02	DEL126.05	DEL127.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.19		DEL221.09	RGMB	98132900	98160096
DEL26.05			DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL127.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.19		DEL221.09	CHD1	98218819	98290138
DEL26.05			DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL127.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01	DEL216.19		DEL221.09	AC092278.3-1	99425834	99431662
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL127.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01			DEL221.09	FAM174A	99898943	99950341
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL127.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01			DEL221.09	ST8SIA4	100170803	100266869
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL128.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01			DEL221.09	SLC04C1	101597589	101660152
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL128.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01			DEL221.09	SLC06A1	101735553	101862619
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL128.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01			DEL221.09	BMX	103936453	103994369
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL128.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				GRH1	102449603	102483741
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL128.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				HISPPD1	102483867	102566806
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL128.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				C5orf30	102622341	102642260
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05	DEL128.02	DEL128.02	DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				NUDT12	102912456	102926389
DEL26.05	DEL54.02		DEL56.01	DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				EFNA5	106744250	107034213
	DEL54.02			DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				FBXL17	107223348	107745010
	DEL54.02			DEL124.02	DEL126.05			DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				FER	108111422	108551272
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				AC010228.8-1	108414912	108416057
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				PJA2	108988309	108773594
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				MAN2A1	109053055	109231328
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				AC012622.6	109931539	110090271
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				SLC25A46	110102653	110126381
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				TSLP	110435081	110441622
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				WOR36	110455769	110494099
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				CAMK4	110587981	110848645
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				STARD4	110861921	110876056
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				C5orf13	111092408	111137815
	DEL54.02			DEL124.02				DEL130.01	DEL136.01	DEL136.01				EPB41L4A	111507433	111762909

Abbildung 45: 5q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): BPH1, TB912, IGP29, IGP31, IGP38, IGP42, IGP43

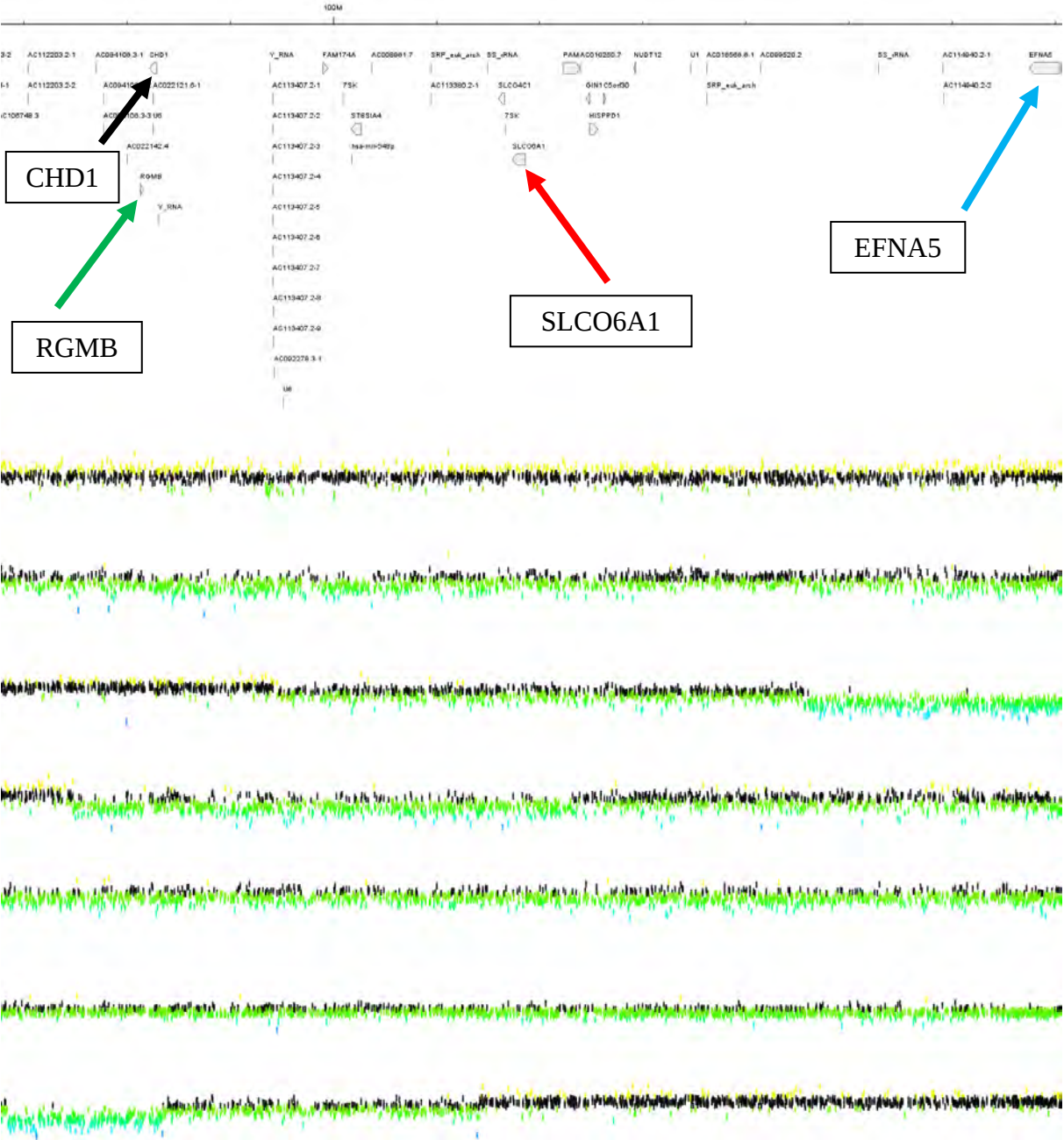
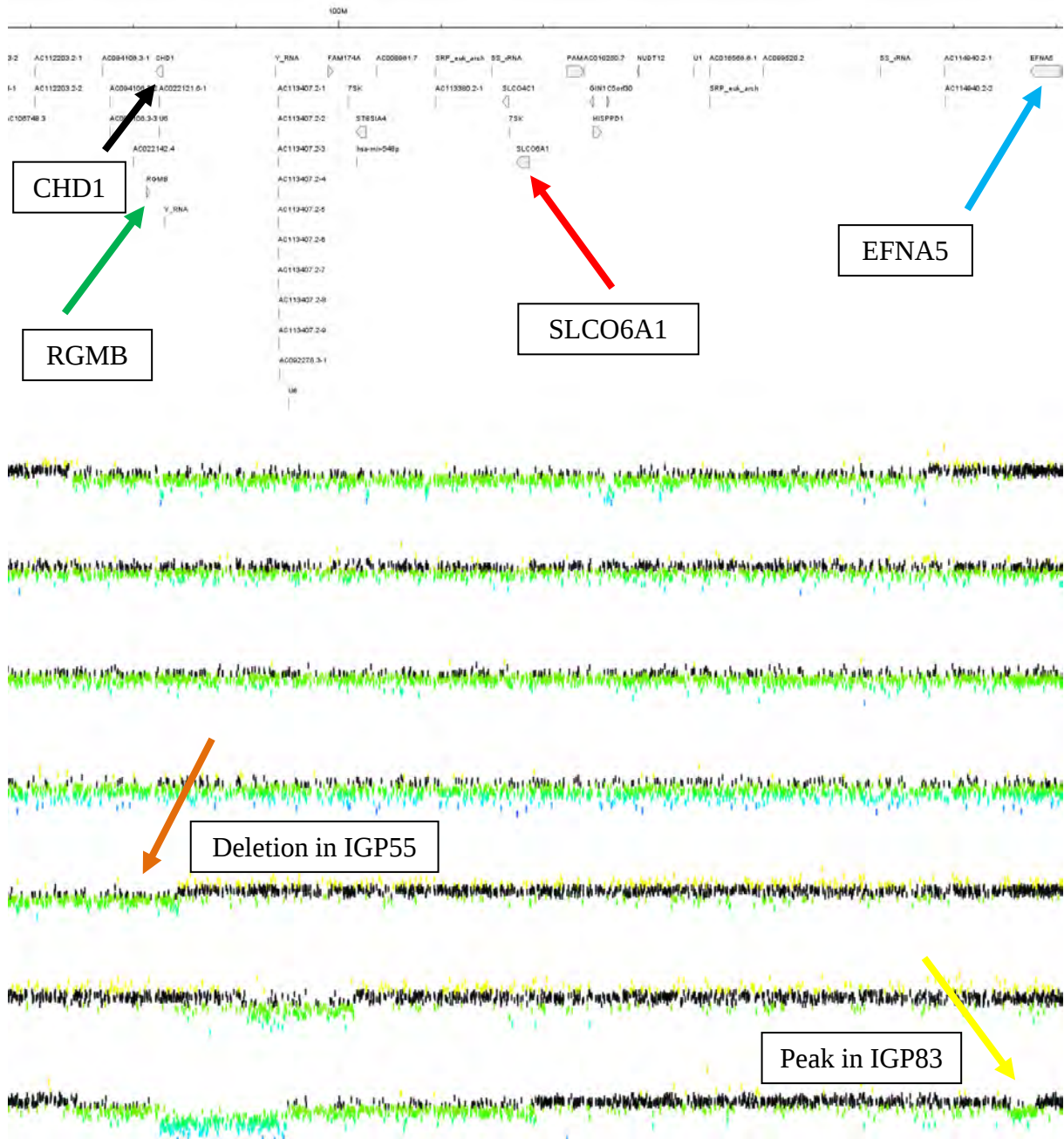


Abbildung 46: 5q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP51, 2170/08, TB978, LiverMeta, IGP55, IGP81, IGP83



Zugewinne

Auf dem gesamten Chromosom 5 traten nur in 3 Fällen Zugewinne an unterschiedlichen Lokalisationen auf 5q auf, ohne dass ein gemeinsamer Bereich abgrenzbar gewesen wäre.

3.6 Chromosom 6

Deletionen

Chromosom 6p

Kleinere bis mittelgroße Deletionen (700kb-4Mb) wurden in 6 Prostatakarzinomen auf Chromosom 6p beobachtet. Eine Häufung dieser Deletionen an einer bestimmten Stelle war jedoch nicht zu erkennen.

In den Zelllinien fanden sich keine Deletionen.

Chromosom 6q

32 der 72 Prostatakarzinome (44,4%), sowie 3 der 5 Zelllinien waren auf Chromosom 6q deletiert. Viele dieser Deletionen waren sehr lang und erstreckten sich über mehrere Megabasen. Es fanden sich jedoch 3 auffällige Bereiche, die im Folgenden beschrieben werden.

6q13-6q21

Auf 6q13-6q21 (hier überlappten die meisten, tangiert wurde auch 6q11-6q22) fanden sich meist größere Deletionen (um 50-60Mb). Ein kleinster, gemeinsam deletierter Bereich mit einer Größe von 900kb zeigte sich in 16 Prostatakarzinomen und LNCaP auf der Bande 6q15. In diesem Bereich fanden sich zwei Gene: BACH2 und MAP3K7. Allerdings wurde dieser Bereich im Wesentlichen durch 2 Fälle bestimmt (LNCaP und TB1023). Nimmt man einen dieser Fälle (TB1023), der nur eine vergleichsweise schwach ausgeprägte Deletion zeigte, aus der Analyse, so bleibt ein zweitkleinster, gemeinsam deletierter Bereich von 2,1Mb mit 14 Genen (Auflistung in Abbildung 49).

RRAGD kodiert für ein kleines G-Protein. G-Proteine spielen eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion und somit auch für das Vermitteln von mitogenen Stimuli. Die genaue Funktion dieses G-Proteins ist noch nicht bekannt, allerdings beschrieben Wit et al. 2005 RRAGD als eines von 9 Genen, die sie bei Melanomen als abweichend exprimiert fanden (107).

ANKRD6 (gelber Pfeil in Abbildung 50 und Abbildung 51) beeinflusst den WNT-Signalweg. Dieser Signalweg ist wichtig für die Embryogenese und die Gewebekomöostase. ANKRD ist als negativer Regulator des kanonischen WNT Signalweges bekannt. Loss-of-function Mutationen oder epigenetisches Silencing solcher negativer Regulatoren dieses Signalweges treten in verschiedenen Tumorarten auf (108).

CASP8AP2 (blauer Pfeil in Abbildung 50 und Abbildung 51) kodiert für ein Gen, von dem vermutet wird, dass es eine Komponente des death inducing signaling complex' ist und somit eine Rolle in der Fas-vermittelten Apoptose spielt, was im Hinblick auf die Tumorentstehung von entscheidender Bedeutung sein könnte.

Remke et al. beschrieben 2009 in einer Studie über T-ALL bei Kindern, dass 9 von 73 (12%) mit Array CGH-untersuchten Patienten eine Deletion aufwiesen, die CASP8AP2 beinhaltet. Diese Patienten sprachen schlechter als die anderen auf die Frühbehandlung an (109).

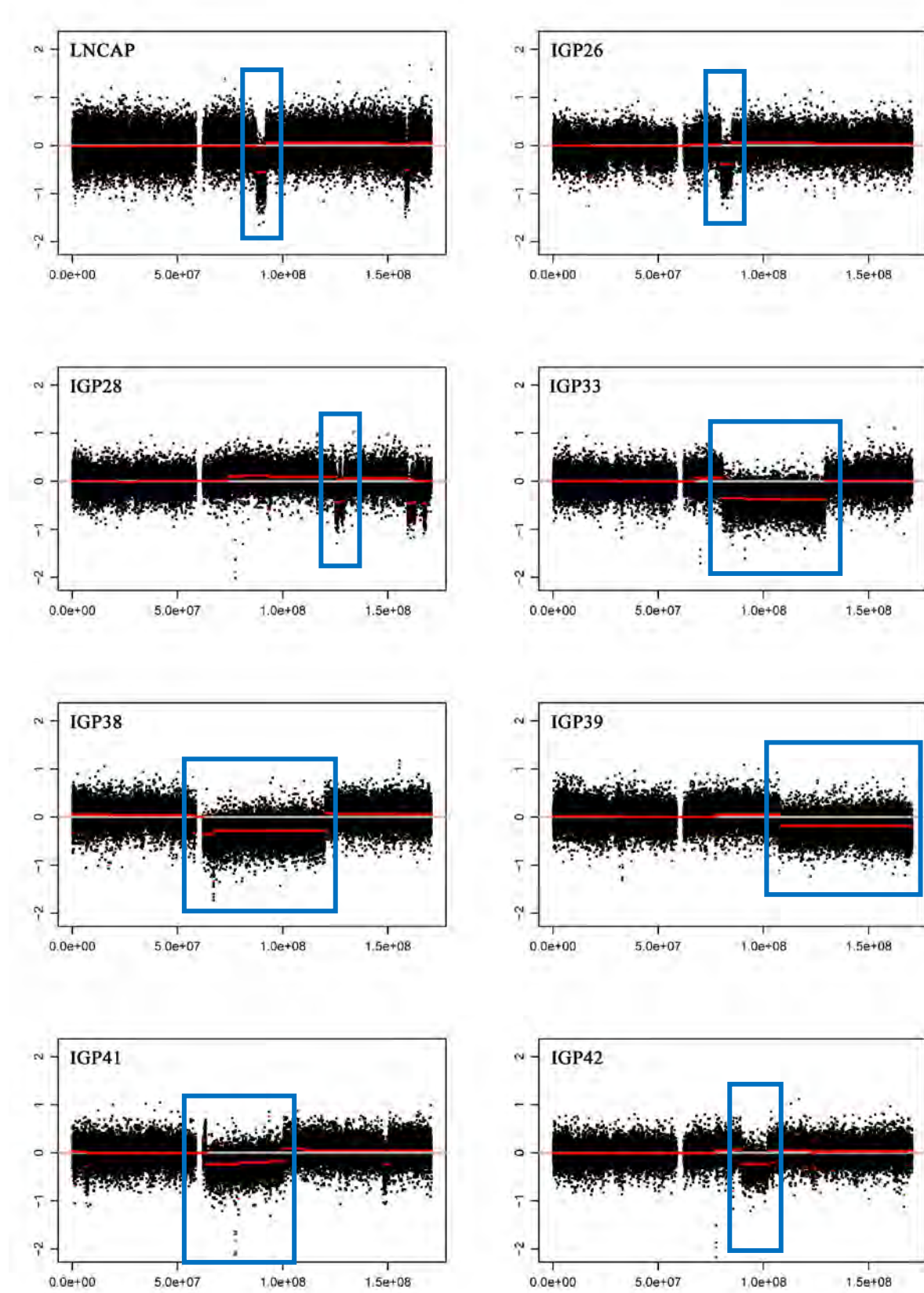
BACH2 (grüner Pfeil in Abbildung 50 und Abbildung 51) ist ein Gen, das vor allem im Zusammenhang mit der CML erforscht ist, da dessen Expression in BCR-ABL positiven B-

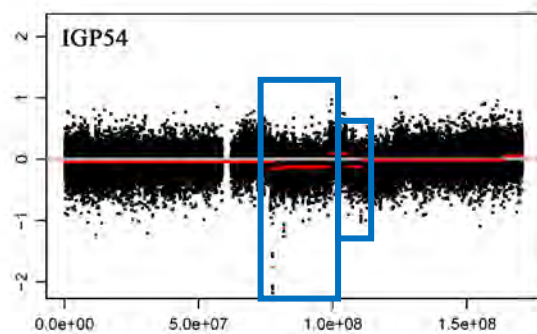
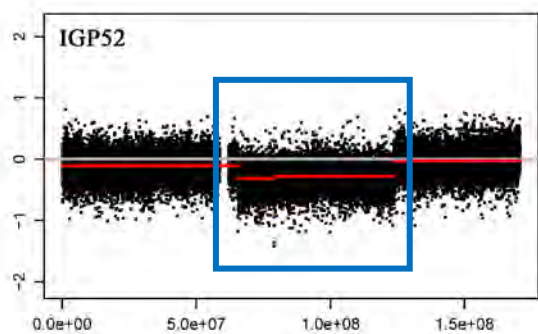
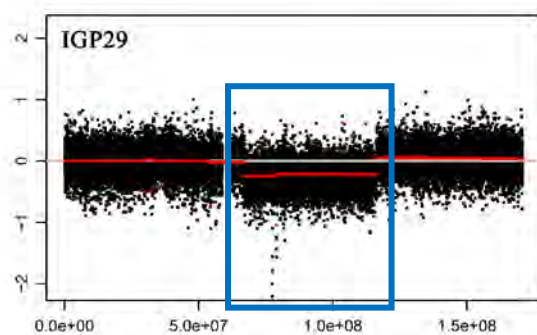
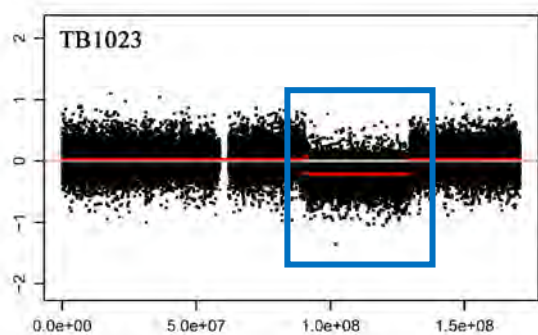
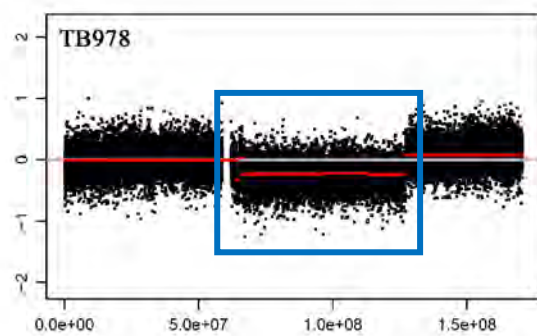
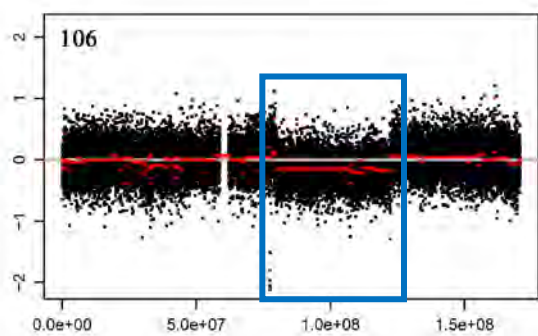
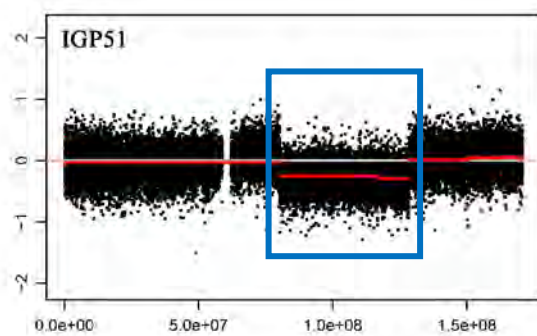
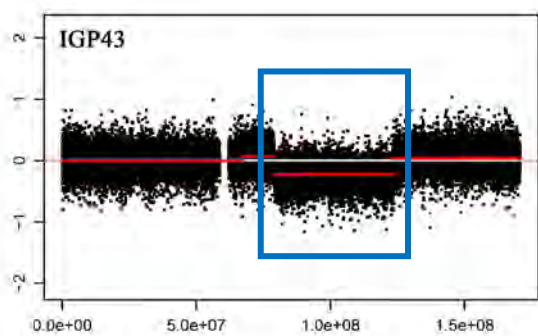
Lymphozyten nach einer Behandlung mit Imatinib hochreguliert wird. BACH2 ist als Tumorsuppressorgen bekannt und wirkt über die Induktion der Apoptose bei oxidativem Stress (110).

MAP3K7 (roter Pfeil in Abbildung 50 und Abbildung 51) wurde 2007 von Liu et al. als eines von 5 Genen einer häufig deletierten Region in Prostatakarzinomen identifiziert. In dieser ebenfalls mit Array-CGH Technik durchgeführten Studie war MAP3K7 insgesamt in 32% der 95 Tumoren deletiert. Auffällig war hierbei, dass MAP3K7 häufiger in Prostatakarzinomen mit einem Gleason Score von größer gleich 8 deletiert war (61% der Fälle) als in Tumoren mit einem Gleason Score von kleiner gleich 7 (22% der Fälle). Die Assoziation von MAP3K7-Deletionen mit dem Gleason Score war hochgradig signifikant ($P = 0.001$) (111).

Die Heatmap-Darstellung (Abbildung 50 und Abbildung 51) brachte in diesem Bereich keine weiterführenden Erkenntnisse, allerdings konnte sie das schon in den Kopiezahlprofilen und in der Kartierung Erkennbare bestätigen.

Abbildung 47: Kopiezahlprofile von Chromosom 6 mit 6q13-21 Deletionen (fortgesetzt auf den folgenden Seiten)





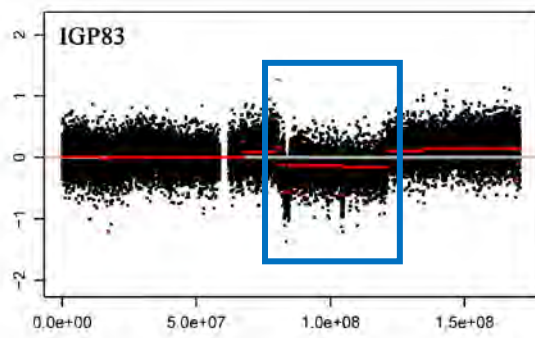
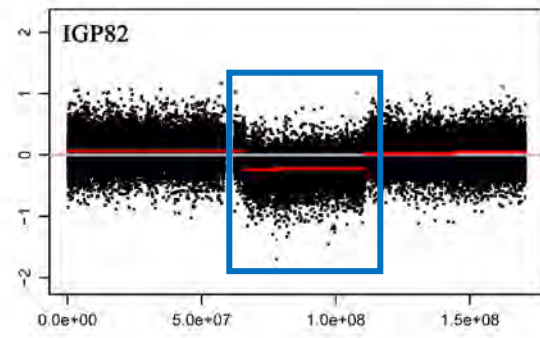
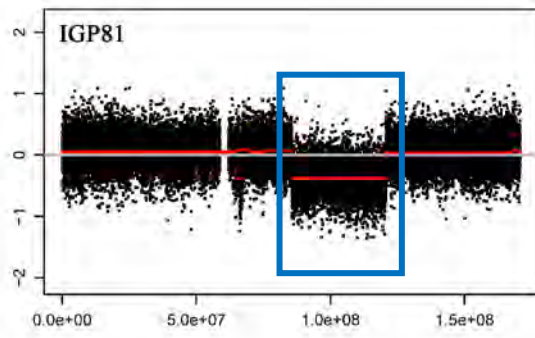
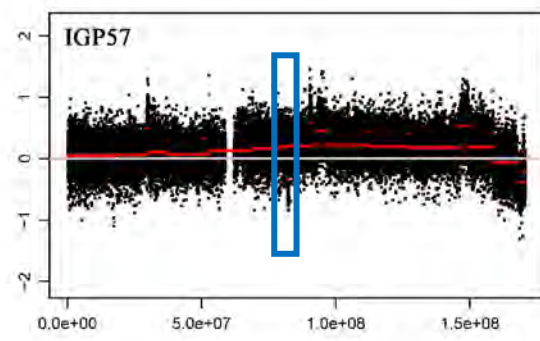
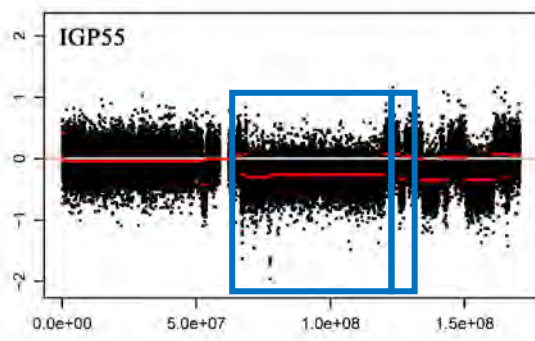


Abbildung 48: Kartierung der Deletionen auf 6q15. Vergrößerung siehe Abbildung 49

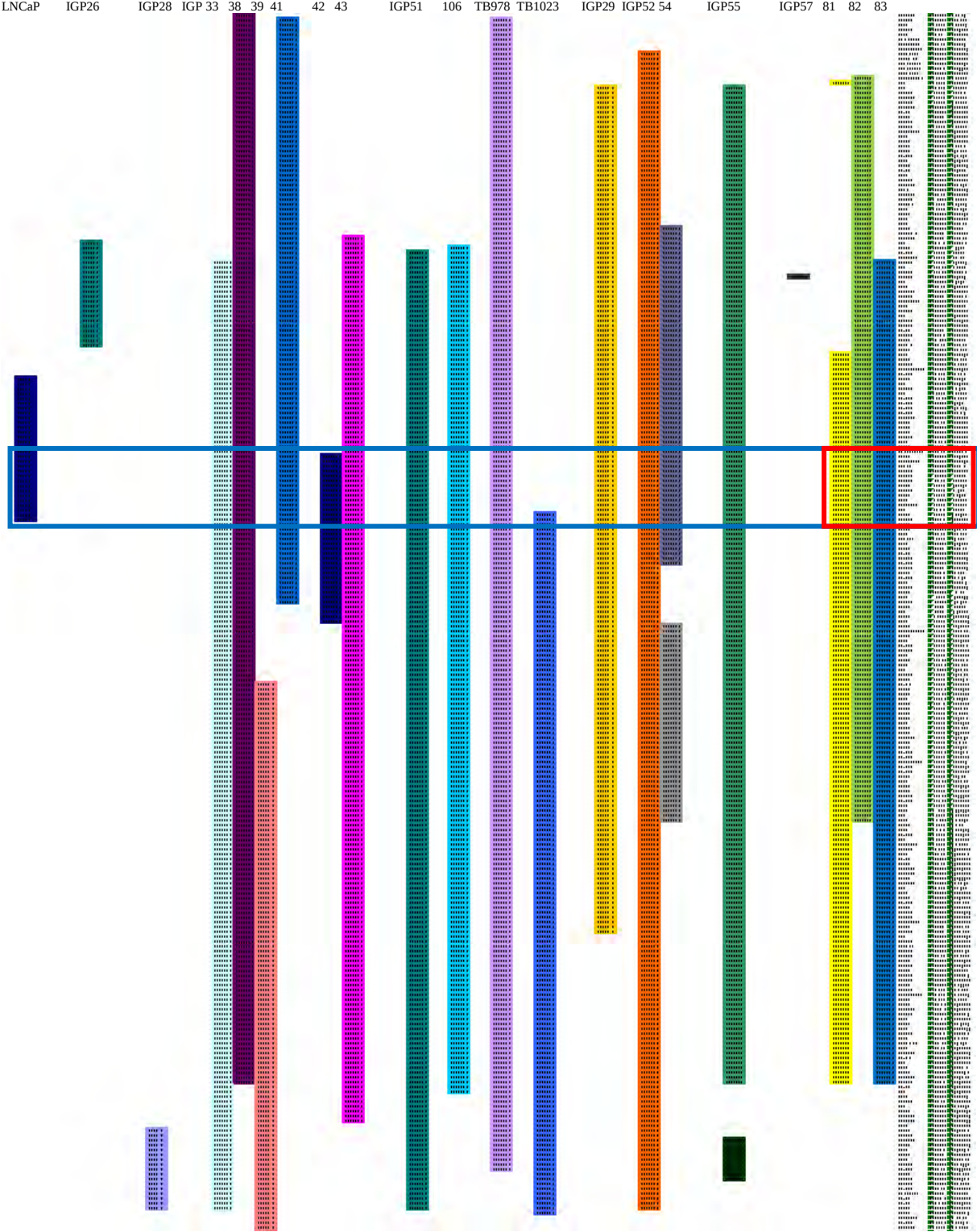


Abbildung 49: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 6q15

IGP81	IGP82	IGP83			
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	AL079342.17-1	89730985	89733404
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	PNRC1	89847189	89851598
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	RP11-63L7.3	89862398	89884519
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	PM20D2	89912488	89932003
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	GABRR1	89944691	89983779
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	GABRR2	90023958	90081737
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	NCUBE1	90093066	90119338
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	RRAGD	90131436	90178714
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	ANKRD6	90199616	90400123
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	LYRM2	90398666	90405195
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	MDN1	90409952	90586163
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	CASP8AP2	90596379	90637843
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	GJA10	90660909	90662560
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	BACH2	90692969	91063182
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	MAP3K7	91282074	91353628
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	EPHA7	94007864	94185993

Abbildung 50: 6q15: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): LNCaP, IGP26, IGP28, IGP33, IGP38, IGP39, IGP41, IGP42, IGP43, IGP51, 106



Abbildung 51: 6q15: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB978, TB1023, IGP29, IGP52, IGP54, IGP55, IGP57, IGP81, IGP82, IGP83



6q21

Auf 6q21 zeigte sich ein weiterer überlappender Bereich, der von immerhin 15 Fällen gebildet wurde. In der kleinsten gemeinsam deletierten Region (3Mb) fanden sich 28 Gene (Abbildung 53).

Sestrin 1 (gelber Pfeil in Abbildung 54 und Abbildung 55) ist ein p53 reguliertes Protein, das vermutlich eine Rolle beim Zellzyklusarrest spielt. Es wurde beschrieben, dass Sestrin direkt durch den Androgen-Rezeptor beim Prostatakarzinom inhibiert wird (112).

FOXO3 (roter Pfeil in Abbildung 54 und Abbildung 55) gehört zu der Familie der Forkhead-Transkriptionsfaktoren. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Apoptose, indem es die Expression von für die Apoptose wichtigen Genen hochreguliert. Die Mechanismen, mit denen FOXO3 seine Tumorsuppressorfunktion ausübt, wurden schon in einigen Studien, u.a. auch am Prostatakarzinom, erforscht (113).

CD164 (grüner Pfeil in Abbildung 54 und Abbildung 55) kodiert für ein Protein, das zur Familie der Sialomucine gehört, einer heterogenen Gruppe von sezernierten oder Zellmembran-gebundenen Mucinen. Unter anderem scheint CD164 eine Schlüsselrolle in der Hämatopoese zu spielen, indem es neben noch weiteren Mechanismen die Adhäsion von CD34 positiven Zellen ans Stroma vermittelt und die Proliferation von CD34 positiven und CD38 negativen Zellen negativ reguliert.

Im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom ist bekannt, dass eine Blockade von CD164 in Prostatakarzinom-Zelllinien deren Fähigkeit zur Adhäsion an Endothelzellen vom Knochenmark und zur Invasion in extrazelluläre Matrices reduziert (114).

Wie schon bei dem oben beschriebenen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf 6q15 brachte auch hier die Analyse der Array-CGH Daten mithilfe der Heatmap-Darstellung keine neuen Erkenntnisse. Allerdings wurde auch hier das aus den anderen Darstellungen Erkennbare bestätigt.

Man sieht somit in der Heatmap-Darstellung des kleinsten gemeinsam deletierten Bereichs auf 6q21, dass IGP39 den Startpunkt dieses Bereiches definiert und dass IGP82 und IGP54 gemeinsam den Endpunkt definieren, wobei die Deletion in IGP54, wie auch in den Kopiezahlprofilen (Abbildung 47) sichtbar, eine wesentlich schwächere Amplitude als die in IGP82 aufweist.

Abbildung 52: Kartierung der Deletionen auf 6q21. Vergrößerung siehe Abbildung 53

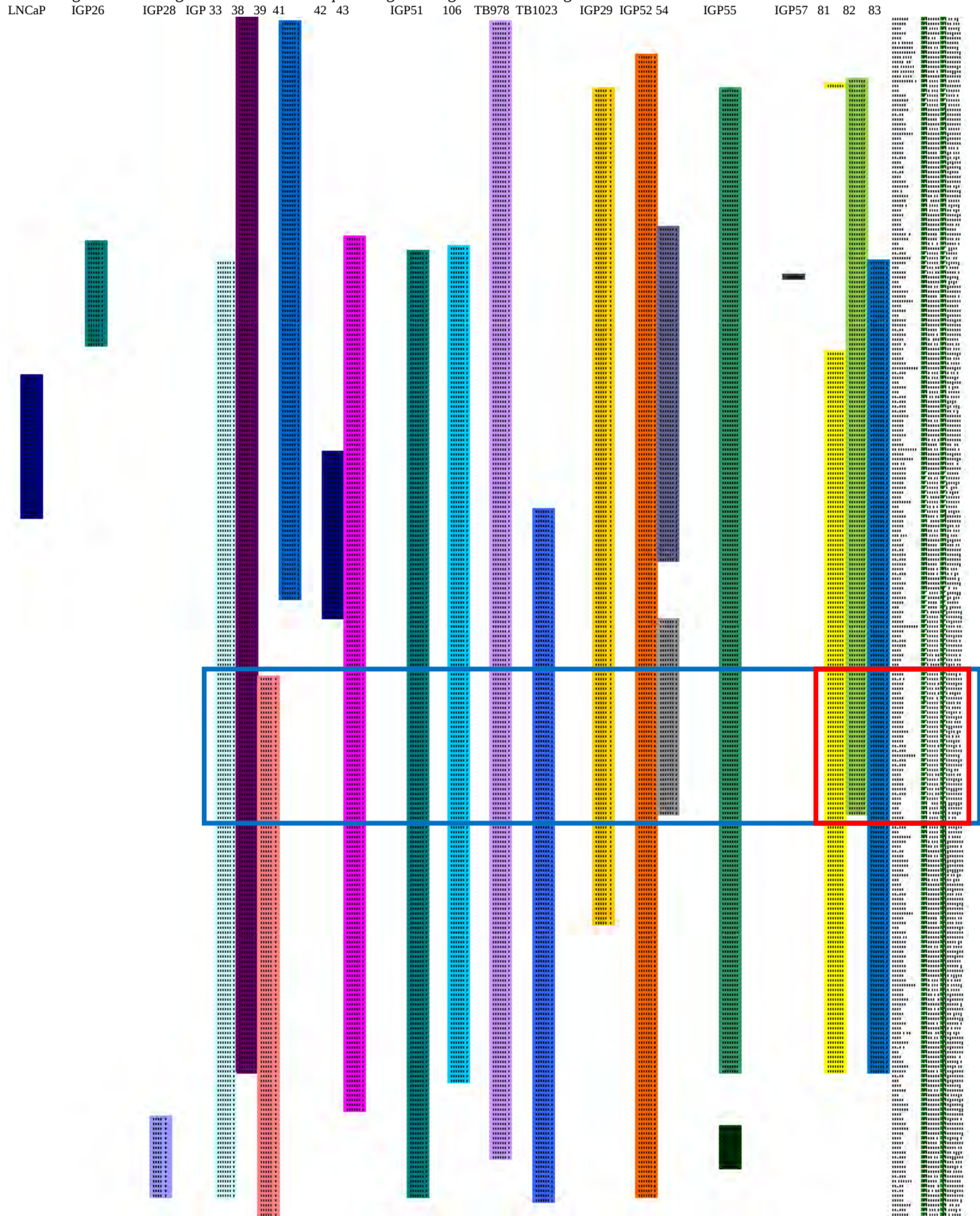


Abbildung 53: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 6q21

IGP 81	IGP 82	IGP83			
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	QRSL1	107184146	107222103
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	C6orf203	107456110	107479239
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	BEND3	107493079	107543166
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	PDSS2	107580456	107887448
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	SOBP	107918010	108089195
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	SCML4	108130060	108252214
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	SEC63	108298215	108386086
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	OSTM1	108469306	108502634
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	NR2E1	108593955	108616704
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	SNX3	108639411	108689156
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	LACE1	108722791	108950942
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	FOXO3	108987719	109112664
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	Z95118.1	109179552	109197014
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	ARMC2	109276312	109402045
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	SESN1	109414340	109521970
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	C6orf182	109523049	109591806
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	C6orf183	109593727	109624998
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	AL359712.12	109664510	109698910
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	C6orf184	109722199	109743314
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	C6orf185	109766371	109782869
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	CD164	109794416	109810340
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	PPIL6	109820627	109869067
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	SMPD2	109868624	109871814
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	MICAL1	109871961	109883883
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	ZBTB24	109890412	109911133
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	C6orf224	109920757	109934386
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	AKD1	109955525	109978433
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	AKD2	110007241	110119113
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	FIG4	110119161	110253327
DEL221.11	DEL222.14	DEL223.03	GPR6	110406991	110408614
DEL221.11		DEL223.03	WASF1	110527715	110607900

Abbildung 54: 6q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1023, TB978, LNCaP, IGP26, IGP28, IGP33, IGP38, IGP39, IGP41, IGP42, IGP43



Abbildung 55: 6q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP51, IGP29, IGP52, IGP54, IGP55, IGP57, IGP81, IGP82, IGP83, 106

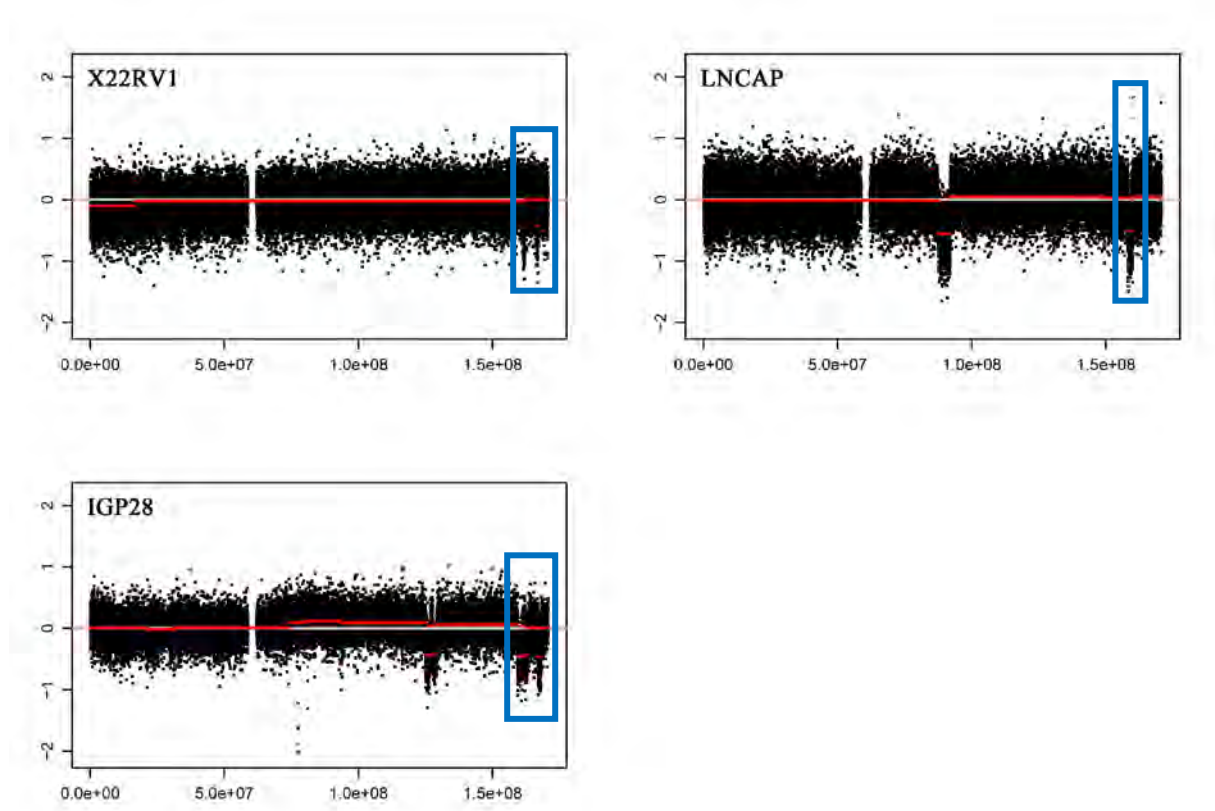


6q26

In dieser Region fanden sich einige Deletionen, die mit einer langstreckigen Deletion (IGP39) aus dem vorigen Bereich überlappten. Die restlichen Deletionen bildeten jedoch keinen deutlich gemeinsam deletierten Bereich. In drei Fällen zeigten sich aber umschriebene Peaks, die jeweils unterschiedliche Gene umfassten. Die betroffenen Gene sind in Tabelle 10 dargestellt und werden nicht näher besprochen, da diese Gene fürs Tumorgeschehen als nicht relevant erscheinen.

Auch bei diesem letzten auffälligen Bereich auf Chromosom 6q brachte die Heatmap-Darstellung (Abbildung 58) keine neuen Erkenntnisse. Allerdings wurde in dieser Darstellung ebenso wie in der Kartierung (Abbildung 57) deutlich, dass die Peaks der in den Kopiezahlprofilen (Abbildung 56) dargestellten 3 Fälle scheinbar ohne gemeinsame Ziele auf der Bande 6q26 verteilt sind.

Abbildung 56: Kopiezahlprofile von Chromosom 6 mit 6q26 Deletionen



X22RV1LNCap IGP25 IGP27 IGP28 IGP30 IGP39 IGP41 IGP48 TB1024 LiverM IGP55 IGP57

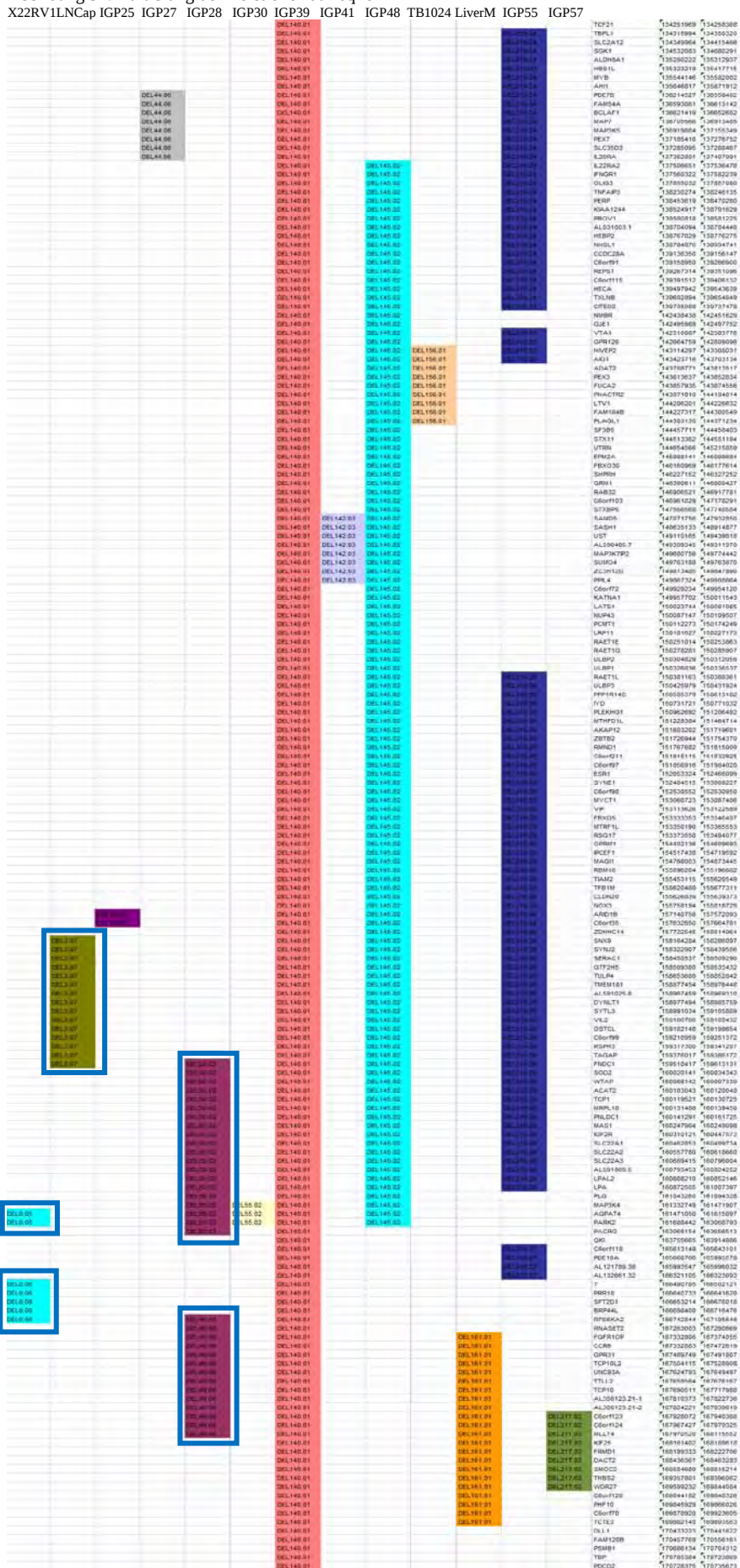
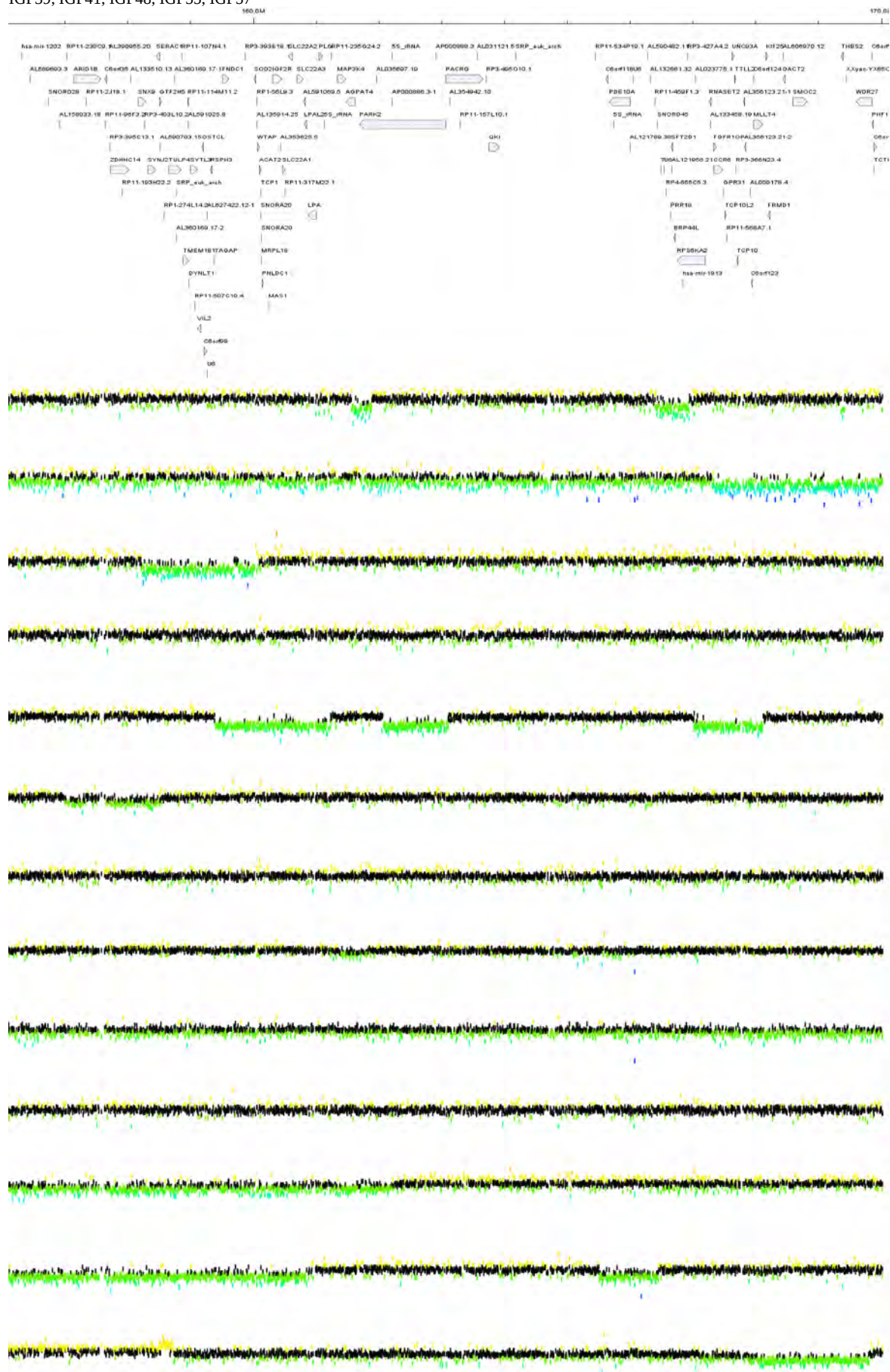


Tabelle 10: In Deletionen auf 6q26 liegende Gene

Fall	Deletion	Lokalisation (bp)	Gene
X22RV1	6q26, Peak 1	161.575k - 161.880k	AGPAT4 PARK2
	6q27, Peak 2	166.404k - 166.944k	T PRR18 SFT2D1 BRP44L RPS6KA2
LNCaP	6q26	158.227k - 159.671k	SYNJ2 SERAC1 GTF2H5 TULP4 TMEM181 AL591025.8 DYNLT1 SYTL3 VIL2 OSTCL C6orf99 RSPH3 TAGAP FNDC1
IGP28	6q26, Peak 1	159.402k - 163.092k	FNDC1 SOD2 WTAP ACAT2 TCP1 MRPL18 PNLDC1 MAS1 IGF2R SLC22A1 SLC22A2 SLC22A3 AL591069.5 LPAL2 LPA PLG MAP3K4 AGPAT4 PARK2
	6q27, Peak 2	167.016k - 168.106k	PACRG RNASET2 FGFR1OP CCR6 GPR31 TCP10L2 TTLL2 TCP10 AL356123.2-1

Fall	Deletion	Lokalisation (bp)	Gene
			AL356123.2 C6orf123 C6orf124 MLLT4

Abbildung 58: 6q26: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): X22RV1, LiverMeta, LNCaP, TB1024, IGP28, IGP25, IGP27, IGP30, IGP39, IGP41, IGP48, IGP55, IGP57



Zugewinne

Nur in einem Fall (IGP57) wurden kleinere Zugewinne (2 auf Chromosom 6q) gefunden, die jedoch insgesamt nur schwach zugewonnen erschienen.

3.7 Chromosom 7

Deletionen

Chromosom 7p

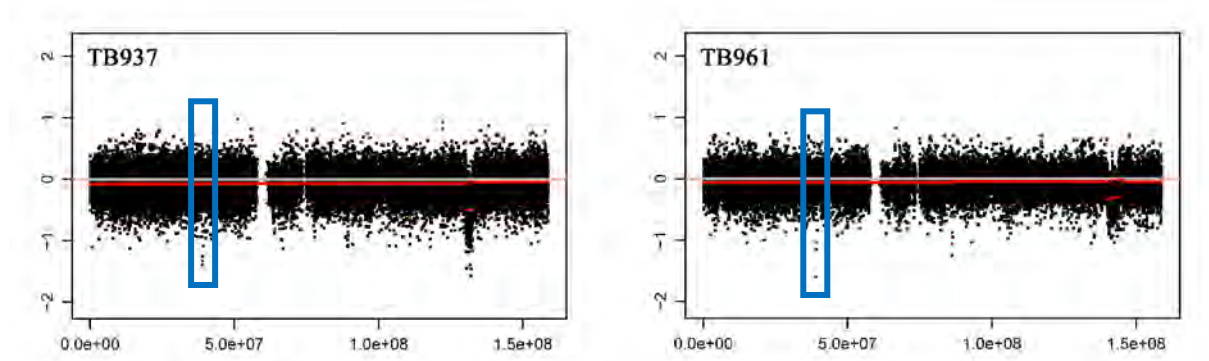
Deletionen auf Chromosom 7p wurden in 6 Fällen gefunden. Es handelte sich meist um kleinere Bereiche von 700kb bis 20Mb Länge. Diese waren über den gesamten Arm verteilt und bildeten keine interessanten kleinsten gemeinsam deletierten Bereiche.

7p14

Der einzige auffällige Bereich auf Chromosom 7p wurde von zwei winzigen Peaks in den Fällen TB937 (140b) und TB961 (10294b) auf der Bande 7p14 gebildet, die exakt den gleichen Beginn hatten (39.013.293b) und beide nur das Gen POU6F2 teildeletierten.

POU6F2 ist ein Gen der POU-Familie, dessen Gene transkriptionelle Regulatoren sind, die oft auf die Differenzierung von unterschiedlichen Zelltypen Einfluss nehmen. POU6F2 wird als mögliches Tumorsuppressorgen in Wilms-Tumoren diskutiert. Perotti et al. beschrieben einen Loss of heterozygosity in 8 von 38 Wilms-Tumoren (115).

Abbildung 59: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7p14 Deletionen



Chromosom 7q

Auf Chromosom 7q wiesen 17 Prostatakarzinome (23,6%) Deletionen auf. Diese waren über das gesamte Chromosom verteilt ohne eine Tendenz zu einem umschriebenen Bereich aufzuweisen. In 3 Bereichen konnte man kleinste gemeinsam deletierte Bereiche definieren, allerdings betrug die Anzahl gemeinsam deletierter Fälle maximal 4.

7q31

In diesem Bereich wiesen 5 Prostatakarzinome Deletionen auf (Abbildung 60), von denen maximal 3 gemeinsam deletiert waren. Der Fall 2686/08 wies eine verhältnismäßig lange Deletion von 13,6Mb auf, die an zwei Stellen mit einer 1,5Mb langen Deletion in IGP51 und

zwei sehr schmalen (100kb und 500kb) Deletionen in IGP83 kleinste gemeinsam deletierte Bereiche umschrieb (Abbildung 61). Diese Bereiche enthielten 2 Gene: GRM8 und LEP.

LEP kodiert für das Proteohormon Leptin, das hauptsächlich von den Adipozyten sezerniert wird und das Hungergefühl hemmt. Die möglicherweise karzinogene Wirkung von Leptin ist in zahlreichen Studien untersucht worden, da Adipositas bei einigen Tumoren ein Risikofaktor ist und übergewichtige Menschen einen erhöhten Leptin-Spiegel aufweisen. Unter anderem wiesen Ribeiro et al. nach, dass ein Polymorphismus des LEP-Gens mit signifikant erhöhtem Risiko für die Entstehung eines Prostata-Karzinoms einhergeht (116).

Etwas weiter telomerwärts war der lange, deletierte Bereich in 2686/08 gemeinsam mit 2 kleineren Bereichen in TB937 und IGP41 gemeinsam deletiert (Abbildung 61). In diesem Bereich lagen 2 Gene, MKLN1 und PODXL. Diese Gene sind nicht als tumorrelevant bekannt.

Abbildung 60: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7q31 Deletionen

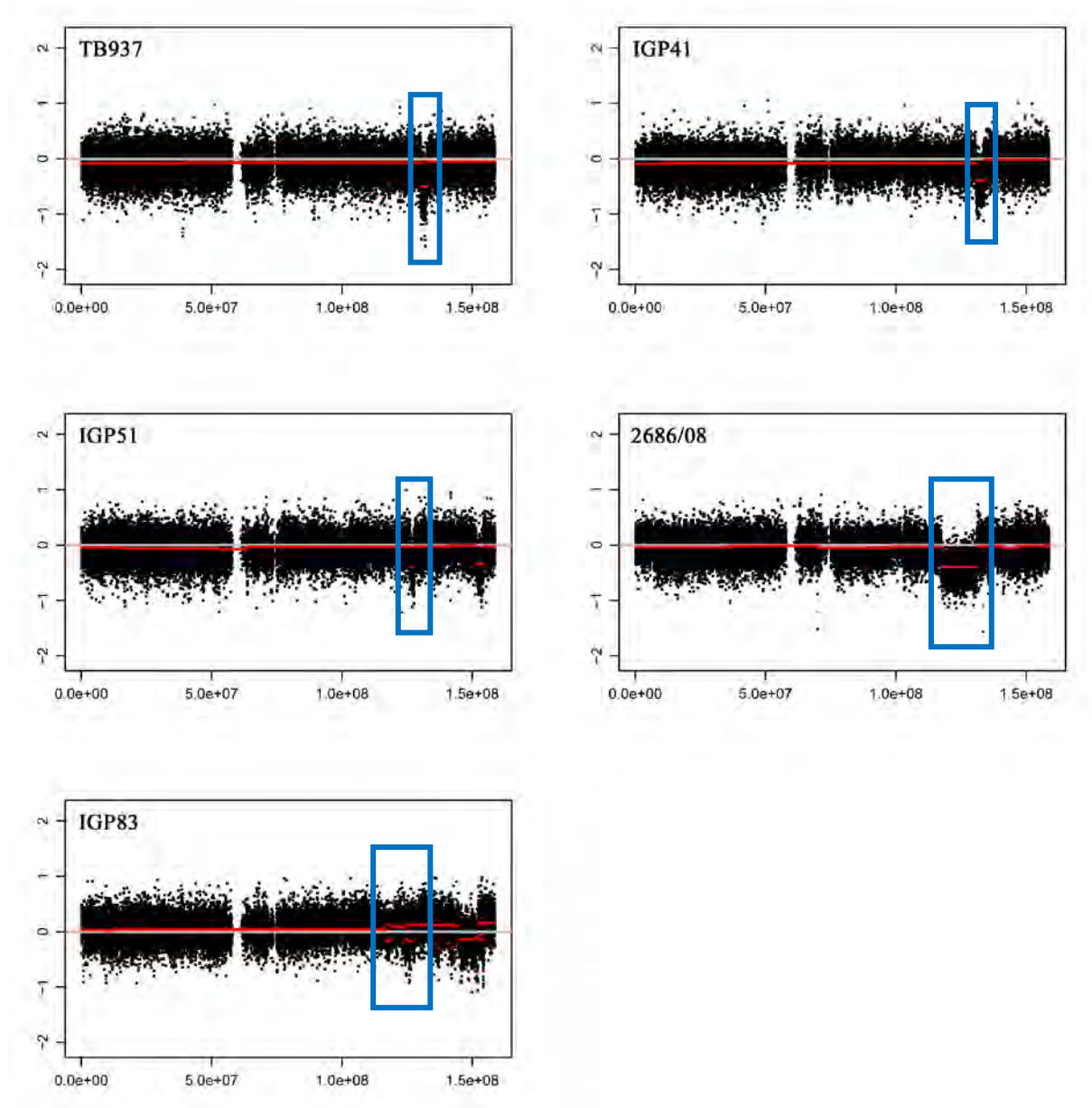


Abbildung 61: Kartierung der Deletionen auf 7q31

TB937				IGP41 IGP51	2686/08	IGP83		
							CTTNBP2	117137944 117300797
					DEL168.01	DEL168.01	LSM8	117611322 117620114
					DEL168.01	DEL168.01	ANKRD7	117651953 117669977
					DEL168.01		KCND2	119701923 120177623
					DEL168.01		TSPAN12	120214612 120285413
					DEL168.01		ING3	120378053 120402938
					DEL168.01		C7orf58	120415987 120724730
					DEL168.01		WNT16	120752657 120768393
					DEL168.01		FAM3C	120776143 120823658
					DEL168.01		PTPRZ1	121300395 121489324
					DEL168.01		AASS	121503423 121571504
					DEL168.01		FEZF1	121728684 121731727
					DEL168.01		CADPS2	121745717 122313790
					DEL168.01		RNF133	122125078 122126208
					DEL168.01		TAS2R16	122422049 122422924
					DEL168.01		SLC13A1	122540825 122627261
					DEL168.01		IQUB	122879950 122961879
					DEL168.01		NDUFA5	122968319 122985194
					DEL168.01		ASB15	123036348 123065168
					DEL168.01	DEL223.06	WASL	123109237 123176352
					DEL168.01		HYAL4	123272456 123304765
					DEL168.01		SPAM1	123352565 123396895
					DEL168.01		GPR37	124173352 124192917
				DEL168.01	DEL168.01	DEL223.08	GRM8	125865888 126880584
				DEL168.01			SNR33	126933335 126933335
				DEL168.01	DEL168.01		GCC1	127007919 127012890
				DEL168.01	DEL168.01		ARF5	127015695 127018989
				DEL168.01	DEL168.01		FSCN3	127020925 127029079
				DEL168.01	DEL168.01		PAX4	127037582 127043218
				DEL168.01	DEL168.01		SNR1	127079438 127519894
				DEL168.01	DEL168.01		C7orf54	127424983 127425315
				DEL168.01	DEL168.01	DEL223.09	LRRC4	127434300 127436230
				DEL168.01			LEP	127668567 127684917
				DEL168.01		DEL223.09	NDM2	127719175 127719175
				DEL168.01			IMPDH1	127819588 127837272
				DEL168.01			C7orf68	127883120 127885707
				DEL168.01			AC010655.7-1	127883952 127885243
				DEL168.01			AC010655.7-2	127893850 127896489
				DEL168.01			METTL2B	127904019 127930187
				DEL168.01			FAM71F2	128099583 128111536
				DEL168.01			FAM71F1	128142679 128159033
				DEL168.01			CALU	128166653 128198763
				DEL168.01			OPN1SW	128199783 128203087
				DEL168.01			CCDC136	128218784 128249419
				DEL168.01			FLNC	128257719 128286572
				DEL168.01			AC025594.5-2	128289741 128308213
				DEL168.01			ATP8V1F	128290134 128293138
				DEL168.01			KCP	128317237 128337966
				DEL168.01			IRF5	128365230 128377320
				DEL168.01			TNPO3	128382184 128482434
				DEL168.01			TSPAN33	128571946 128595907
				DEL168.01			SMO	128615949 128640617
				DEL168.01			AHCYL2	128652100 128857287
				DEL168.01			FAM40B	128861536 128915473
				DEL168.01			NRF1	129038791 129184156
				DEL168.01			UBE2H	129260231 129380025
				DEL168.01			ZC3HC1	129445363 129478469
				DEL168.01			KLHDC10	129497585 129560829
				DEL168.01			TMEM209	129591791 129632574
				DEL168.01			C7orf45	129634954 129644733
				DEL168.01			CPA2	129693939 129716870
				DEL168.01			CPA4	129720230 129751249
				DEL168.01			CPA5	129771892 129795807
				DEL168.01			CPA1	129807468 129815165
				DEL168.01			TSGA14	129823611 129868133
				DEL168.01			MEST	129913282 129933363
				DEL168.01			AC007938.1	129933404 129935887
				DEL168.01			CORG2	129946357 130004138
				DEL168.01			TSGA13	130004043 130021946
DEL28.03		DEL164.01		DEL168.01			MLL1	130063224 130063224
DEL29.03		DEL164.01		DEL168.01			MKLN1	130663175 130831930
DEL29.03		DEL164.01		DEL168.01			PODXL	130635563 130891916
DEL29.03		DEL164.01					AC018642.3	131164093 131165526
DEL28.03		DEL164.01					PLXNA4	131465778 131911883
		DEL164.01					AC009365.9-1	131984093 132064052
		DEL164.01					CHCHD3	132120170 132417390
		DEL164.01					EXOC4	132588363 133401051
		DEL164.01					LRGUK	133462645 133599473
		DEL164.01					SLC35B4	133624632 133652343

7q37

Ein weiterer kleinster gemeinsam deletierter Bereich mit einer Länge von nur 170kb wurde auf der Bande 7q37 gefunden. Dieser wurde von 4 Deletionen mit Längen von 560kb (TB1023) bis 17Mb (IGP32) gebildet (Abbildung 62 und Abbildung 63). Er umfasste nur 2 Gene (PRSS1 und PRSS2), beides Trypsinogene, die nicht als Tumorsuppressoren in Frage kommen.

Abbildung 62: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7q37 Deletionen

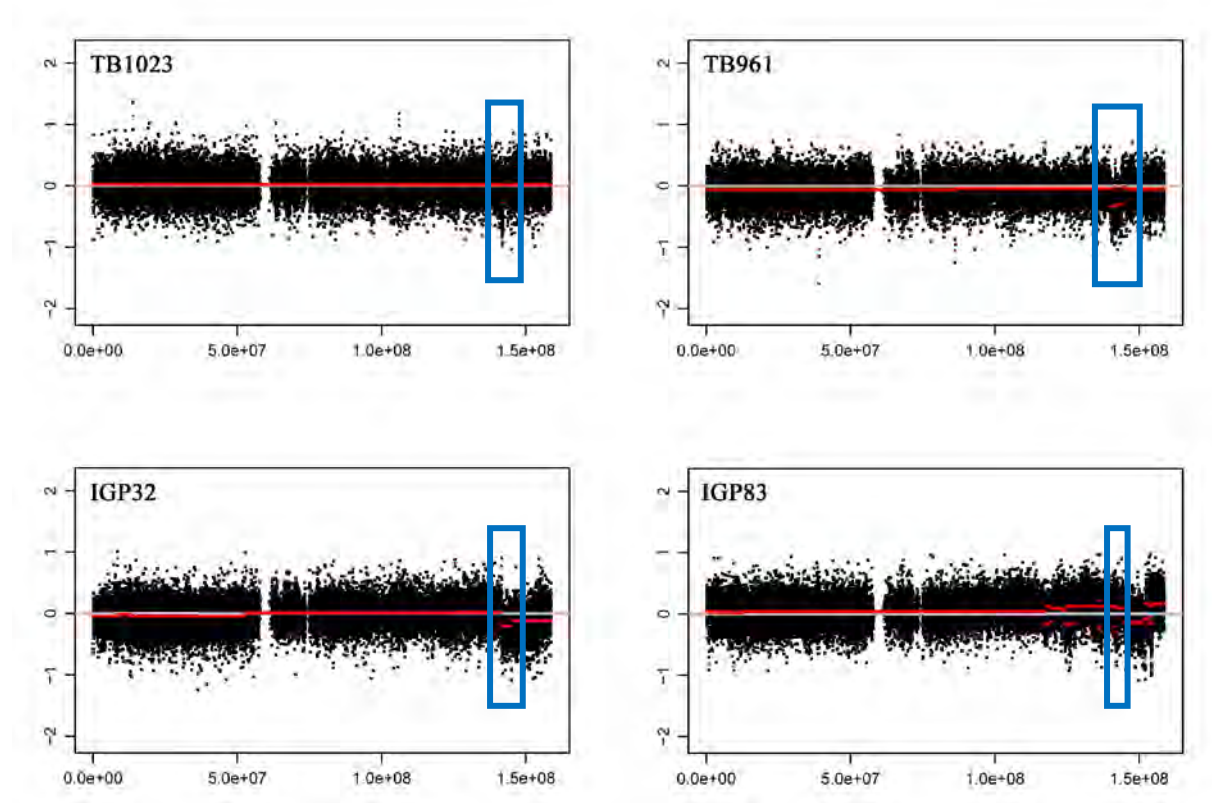


Abbildung 63: Kartierung der Deletionen auf 7q37

TB1023	TB1117	TB961	IGP32	IGP83			
		DEL32.07			NDUFB2	140042950	140052911
		DEL32.07			BRAF	140080751	140271033
		DEL32.07			MRPS33	140348665	140361218
		DEL32.07			AC005692.1	140758848	140762659
		DEL32.07		DEL223.13	AGK	140901712	141000678
		DEL32.07		DEL223.13	KIAA1147	141002997	141048422
		DEL32.07		DEL223.13	AC004918.1-1	141002999	141003780
		DEL32.07			WEE2	141054622	141077540
		DEL32.07			SSBP1	141084645	141096726
		DEL32.07			TAS2R3	141110366	141111466
		DEL32.07			TAS2R4	141124711	141125704
		DEL32.07			TAS2R5	141136610	141137569
		DEL32.07			AC093638.4	141182555	141187690
		DEL32.07			OR9A4	141265145	141266089
		DEL32.07			CLEC5A	141273626	141293252
		DEL32.07			TAS2R38	141318957	141319958
	DEL14.01	DEL32.07			MGAM	141342148	141453015
		DEL32.07			AC091742.5-1	141458018	141490241
		DEL32.07			AC091742.5-2	141517439	141547833
		DEL32.07			MOXD2	141587066	141594776
		DEL32.07			U66059.1-21	141598442	141604355
		DEL32.07			U66059.1-22	141615144	141619551
DEL14.01		DEL32.07	DEL162.01	DEL223.14	PRSS1	142136897	142172034
DEL14.01		DEL32.07	DEL162.01	DEL223.14	PRSS2	142167698	142182359
		DEL32.07	DEL162.01	DEL223.14	EPH8	142202314	142270987
		DEL32.07	DEL162.01	DEL223.14	TRPV6	142279082	142293599
		DEL32.07	DEL162.01	DEL223.14	TRPV5	142315389	142341027
		DEL32.07	DEL162.01	DEL223.14	C7orf34	142346721	142348077
		DEL32.07	DEL162.01	DEL223.14	KEL	142348325	142369625
		DEL32.07	DEL162.01		OR9A2	142433409	142434341
		DEL32.07	DEL162.01		OR6W1P	142469703	142470857
		DEL32.07	DEL162.01		PIP	142539288	142546960
		DEL32.07	DEL162.01		TAS2R40	142629252	142630294
		DEL32.07	DEL162.01		GSTK1	142670644	142676328
		DEL32.07	DEL162.01		TMEM139	142687172	142695263
		DEL32.07	DEL162.01		CASP2	142695524	142714906
		DEL32.07	DEL162.01		CLCN1	142723341	142759219
		DEL32.07	DEL162.01		FAM131B	142760616	142769967
		DEL32.07	DEL162.01		ZYX	142788295	142798326
		DEL32.07	DEL162.01		EPHA1	142798331	142816107
		DEL32.07	DEL162.01		TAS2R60	142850668	142851624
		DEL32.07	DEL162.01		TAS2R41	142885088	142886011
		DEL32.07	DEL162.01		OR10AC1P	142918148	142919126
		DEL32.07	DEL162.01		FAM115C	143028667	143058435
		DEL32.07	DEL162.01		AC099548.6	143138257	143146099
		DEL32.07	DEL162.01		FAM115B	143180984	143230181
		DEL32.07	DEL162.01		OR2F2	143263259	143264212
		DEL32.07	DEL162.01		OR2F1	143287960	143289041
		DEL32.07	DEL162.01		OR6B1	143332023	143332958
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A5	143378428	143379363
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A25	143402246	143403178
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A12	143423134	143424066
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A2	143437609	143438565
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A14	143457139	143458071
		DEL32.07	DEL162.01		AC004889.1-3	143514610	143523669
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A1	143559937	143560869
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A9P	143578263	143683165
		DEL32.07	DEL162.01		AC004889.1-4	143601459	143622189
		DEL32.07	DEL162.01		OR2A1	143646151	143647083
		DEL32.07	DEL162.01		ARHGEF5	143683366	143708657
		DEL32.07	DEL162.01		NOBOX	143726972	143738253
		DEL32.07	DEL162.01		TPK1	143779976	144164079
			DEL162.01	DEL223.15	CNTNAP2	145444902	147749019

7q36

Ein weiterer kleinster gemeinsam deletierter Bereich fand sich auf Bande 7q36. Hier umschrieben 4 gemeinsam deletierte Prostatakarzinome einen 1,7kb langen Bereich, der nur ein Gen, DPP6, beinhaltete und von der kürzesten der 4 Deletionen, IGP23, in seiner Länge definiert wurde.

Dieses Gen ist nicht als tumorrelevant bekannt.

Die Analyse dieses Bereiches mit der Heatmap-Darstellung (Abbildung 66) brachte folgende neue Erkenntnisse: Das Gen DPP6 ist schon alleine aus dem Grund in den Fokus dieser Deletionen gerückt, da es sich über eine Megabase erstreckt und so von allen in diesem Bereich liegenden Deletionen tangiert wurde. In IGP83 fand sich nur ein winziger deletierter Bereich am telomerischen Ende dieses Gens, der allerdings homozygot deletiert zu sein scheint. Die Deletion im Fall IGP51 war recht deutlich ausgeprägt und stellte sich so dar, wie es die Kopiezahlprofile und die Kartierung vermuten ließen. Der Fall IGP32 stellte sich als nur sehr schwach deletiert dar und die von dem zur Auswertung verwendeten Algorithmus suggerierte Deletion in IGP23 ist kaum erkennbar.

Abbildung 64: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7q36 Deletionen

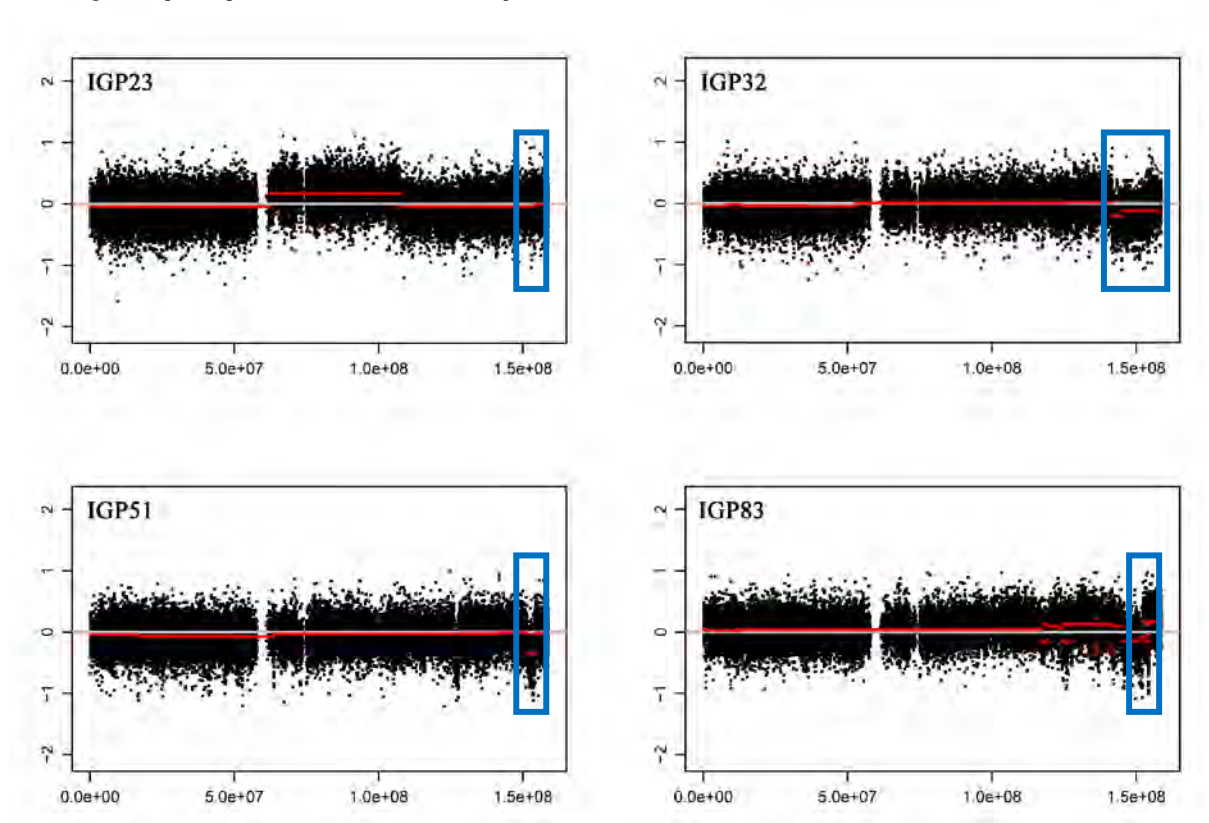
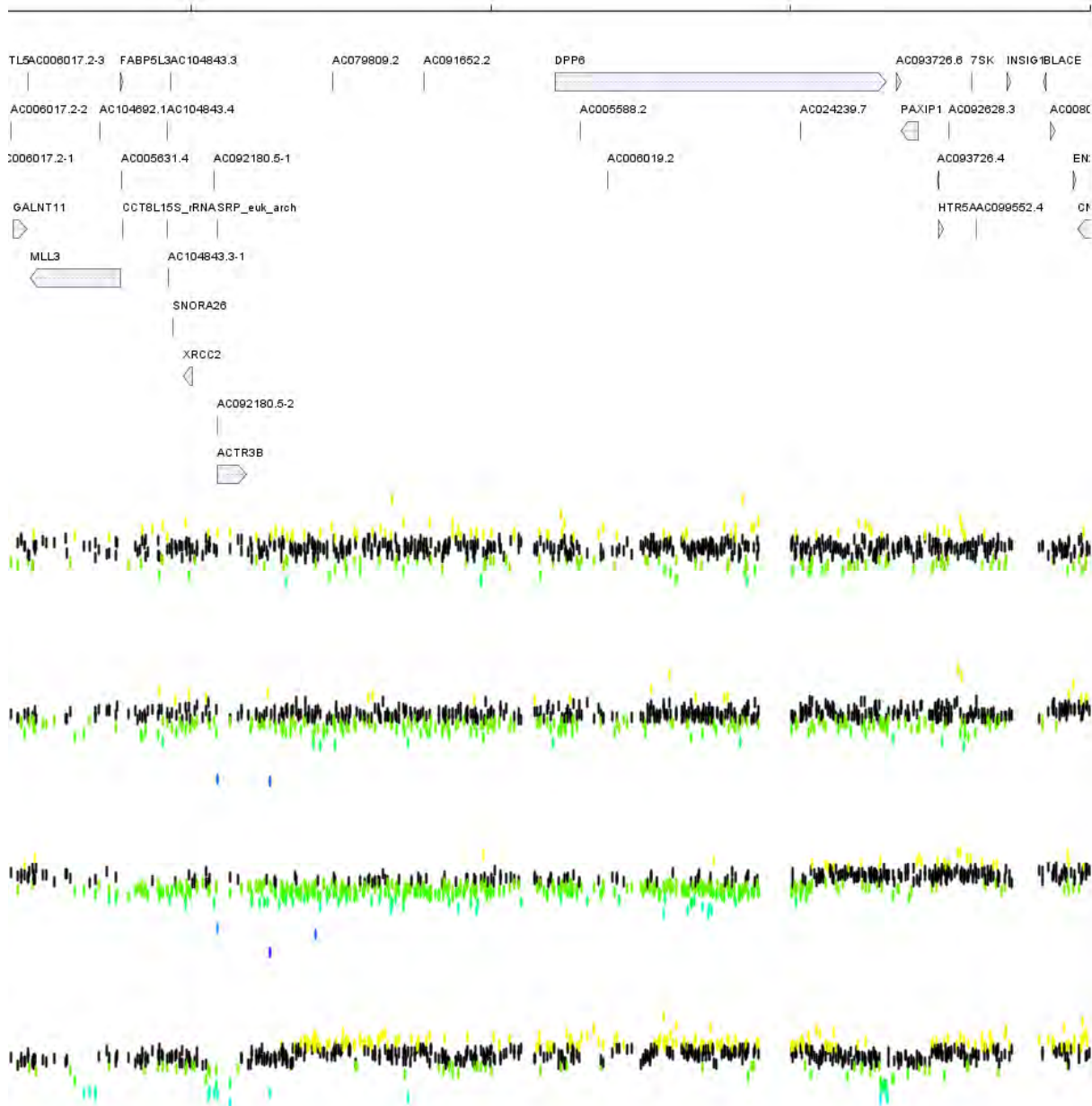


Abbildung 65: Kartierung der Deletionen auf 7q36

TB961	IGP23	IGP32	IGP51	IGP83		
DEL22.07		DEL162.01			TPK1	143779976 144164079
		DEL162.01		DEL223.15	CNTNAP2	145444902 147749019
		DEL162.01		DEL223.15	C7orf33	147918590 147943884
		DEL162.01		DEL223.15	CUL1	148025939 148129134
		DEL162.01		DEL223.15	EZH2	148135408 148212347
		DEL162.01		DEL223.15	PDIA4	148331098 148356715
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF786	148397637 148409232
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF425	148430813 148454311
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF398	148475751 148511052
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF282	148523487 148554260
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF212	148567675 148583619
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF783	148590195 148625325
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF777	148759394 148788986
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF746	148800820 148825727
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF767	148875178 148952776
		DEL162.01		DEL223.15	KRBA1	149043081 149062597
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF467	149092388 149101228
		DEL162.01		DEL223.15	AC004877.1-1	149104457 149114966
		DEL162.01		DEL223.15	AC004877.1-2	149114241 149127103
		DEL162.01		DEL223.15	SSPO	149150127 149162001
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF862	149166442 149195498
		DEL162.01		DEL223.15	AC004877.1-3	149195719 149201864
		DEL162.01		DEL223.15	ATP6V0E2	149200990 149208720
		DEL162.01		DEL223.15	AC006008.2	149575235 149631002
		DEL162.01		DEL223.15	LRRC61	149651346 149666171
		DEL162.01		DEL223.15	C7orf29	149658334 149660741
		DEL162.01		DEL223.15	RARRES2	149666351 149669696
		DEL162.01		DEL223.15	REPIN1	149696812 149702066
		DEL162.01		DEL223.15	ZNF775	149707339 149726652
		DEL162.01		DEL223.15	GIMAP8	149778895 149807413
		DEL162.01		DEL223.15	GIMAP7	149842878 149849093
		DEL162.01		DEL223.15	GIMAP4	149895391 149901973
		DEL162.01		DEL223.15	GIMAP6	149953399 149960406
		DEL162.01		DEL223.15	GIMAP2	150013727 150021659
		DEL162.01		DEL223.15	GIMAP1	150044631 150049814
		DEL162.01		DEL223.15	GIMAP5	150065384 150071669
		DEL162.01		DEL223.15	TMEM176B	150119313 150128554
		DEL162.01		DEL223.15	TMEM176A	150128771 150133138
		DEL162.01		DEL223.15	ABP1	150180506 150189312
		DEL162.01		DEL223.15	KCNH2	150272982 150306335
		DEL162.01		DEL223.15	NOS3	150319080 150342608
		DEL162.01		DEL223.15	ATG9B	150340268 150352519
		DEL162.01		DEL223.15	ABCB8	150356482 150373582
		DEL162.01		DEL223.15	ACCN3	150376780 150380773
		DEL162.01		DEL223.15	CDK5	150381832 150385929
		DEL162.01		DEL223.15	SLC4A2	150389271 150404542
		DEL162.01		DEL223.15	FASTK	150404641 150408884
		DEL162.01		DEL223.15	TMUB1	150409106 150411503
		DEL162.01		DEL223.15	AGAP3	150414759 150472456
		DEL162.01		DEL223.15	GBX1	150476609 150495800
		DEL162.01		DEL223.15	ASB10	150503718 150515742
		DEL162.01		DEL223.15	IQCA1L	150518899 150533473
		DEL162.01		DEL223.15	ABCF2	150535856 150555250
		DEL162.01		DEL223.15	AC021097.5	150560518 150566838
		DEL162.01		DEL223.15	SMARCD3	150566995 150605164
		DEL162.01		DEL223.15	NUB1	150669791 150706463
		DEL162.01		DEL223.15	WDR86	150709140 150738057
		DEL162.01		DEL223.15	CRYGN	150757990 150768032
		DEL162.01		DEL223.15	RHEB	150794032 150847943
		DEL162.01		DEL223.15	PRKAG2	150884136 151205249
		DEL162.01		DEL223.15	GALNTL5	151284444 151347946
		DEL162.01		DEL223.15	GALNT11	151407293 151450178
		DEL162.01	DEL165.02	DEL223.15	MLL3	151462947 151764023
		DEL162.01	DEL165.02		CCT8L1	151773257 151775287
		DEL162.01	DEL165.02		XRCC2	151974522 152004183
		DEL162.01	DEL165.02	DEL223.18	ACTR3B	152067764 152163396
DEL37.01		DEL162.01	DEL165.02	DEL223.18	DPP6	153215115 154316928
		DEL162.01		DEL223.18	AC093728.3	154331186 154366841
		DEL162.01		DEL223.18	PAXIP1	154366330 154425727
		DEL162.01			AC093726.4	154489710 154494200

Abbildung 66: 7q36: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP23, IGP32, IGP51, IGP83



Zugewinne

Auf Chromosom 7 fanden sich Zugewinne in nur 3 Prostatakarzinomen, wobei der Fall IGP57 aufgrund seiner Hybridisierung 12 geringgradige Zugewinne zeigte, die über das gesamte Chromosom verteilt waren. Umschriebene gemeinsam zugewonnene Bereiche sind auf dem gesamten Chromosom nicht gefunden worden. Der Fall 2170/08 wies eine sehr lange Deletion auf (108Mb), die sich zwar über mehr als 2/3 der Länge des Chromosoms erstreckte, aber trotzdem mit einer recht langen Deletion in IGP83 (27Mb) keine Kongruenz aufwies.

3.8 Chromosom 8

Deletionen

Chromosom 8p

Deletionen auf Chromosom 8p wurden in 19 der 72 (26,4%) Prostatakarzinome gefunden und betrafen häufig (7 Fälle) fast den gesamten p-Arm. Kleinere Bereiche zentrierten um die Banden 8p12-8p22.

8p12-8p22

Hier fanden sich zwei kleinste gemeinsam deletierte Bereiche, die in jeweils 12 Prostatakarzinomen (16,7%) deletiert waren. 11 dieser 12 Fälle waren in beiden Bereichen deletiert, nur jeweils ein anderes Prostatakarzinom wies zusätzlich eine weitere Deletion auf. Der telomerwärts gelegene kleinste gemeinsam deletierte Bereich umfasste 0,5Mb und enthielt 2 Gene (INTS10 und LPL) (Abbildung 68). Der centromerwärts gelegene kleinste gemeinsam deletierte Bereich umfasste 1,7Mb und enthielt 30 Gene (Tabelle 11), darunter das mögliche Tumorsuppressor-Gen NKX3-1.

Auffällig war darüberhinaus, dass 3 der sehr langen (min. 27Mb) Deletionen auf demselben Gen (NRG1) endeten (LiverMeta, TB978, IGP29).

NRG1 kodiert für das Protein Neuregulin-1, das mit der NEU/ERBB2 Rezeptor-Tyrosinkinase interagiert. Es spielt eine wichtige Rolle im Wachstum und in der Entwicklung verschiedenster Organsysteme. Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen zur Rolle von NRG1 bei der Tumorentstehung. NRG1 ist hierbei sowohl ein mögliches Onkogen, da es zum einen für mitogene Liganden der ERBB-Familie kodiert, als auch ein mögliches Tumorsuppressorgen, da es in NRG-1 exprimierenden Zellen die Apoptose auslösen kann. Darüberhinaus ist es in zahlreichen Brusttumoren ruhiggestellt (117).

Deletionen auf Chromosom 8p gehören zu den häufigsten chromosomalen Aberrationen beim PCA. Bereits in Studien mit klassischer CGH wurden in 32% der Fälle 8p-Deletionen gefunden (118). In einer aktuellen Studie mit FISH zeigten Al Gammal et al., dass 8p-Deletionen signifikant mit dem Tumorstadium und Gleason Grad zunehmen und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind. Der Bereich mit der häufigsten Deletion in unserer Studie (INTS10 und LPL) deckt sich exakt mit dem in der Literatur bekannten Bereich (11).

In den schon in der Einführung angeführten CGH-Studien von Sun et al. und Taylor et al. über Kopiezahlveränderungen beim Prostatakarzinom ist jeweils das Chromosom 8p dasjenige mit der höchsten Deletionsfrequenz (25),(24).

Taylor et al. kartieren den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich um das Tumorsuppressor-Kandidatengen NKX3-1 (25), welches in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls eines der Gene des centromerwärts gelegenen kleinsten gemeinsam deletierten Bereichs auf 8p war (Tabelle 11). Allerdings fanden Taylor et al. keine Korrelation der mRNA-Expression mit dem Kopiezahlverlust, weshalb in der Studie von anderen möglichen Tumorsuppressorgenen in der deletierten Region ausgegangen wird (25).

NKX3-1 ist ein Prostata-spezifischer, Androgen-regulierter Homeobox-Transkriptionsfaktor, der als mögliches Tumorsuppressorgen bekannt ist (119). Während NKX3-1 physiologischerweise eine wichtige Rolle in der Differenzierung des Epithels der Prostata

spielt, geht man davon aus, dass ein loss of function des haploinsuffizienten Gens ein Frühevent der Prostatakarzinogenese darstellt (120).

INTS10, integrator complex subunit 10, kodiert für ein Protein, welches mit einer Untereinheit der RNA-Polymerase 2 assoziiert ist und die Prozessierung zweier small nuclear RNAs vermittelt (121). Über eine Beteiligung dieses Gens am Tumorgeschehen ist bislang nichts bekannt.

LPL kodiert für die Lipoprotein-Lipase. Diese spaltet hydrolytisch die Triacylglycerine im Blut zirkulierender Chylomikronen und VLDLs in zwei nicht veresterte freie Fettsäuren und ein Monoacylglycerin. Die LPL spielt somit eine zentrale Rolle im Fett-Metabolismus und wird mit der Pathogenese zahlreicher Krankheit, wie z.B. der Atherosklerose, Adipositas und Morbus Alzheimer in Verbindung gebracht (122).

In zahlreichen Studien wird die LPL als Fokus der 8p- Deletionen gesehen. Dementsprechend wird diskutiert, ob die LPL als Tumorsuppressorgen fungiert. Einen Hinweis darauf, dass dies der Fall ist, gibt eine Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2009, die ergab, dass in 21 von 56 untersuchten Primärtumoren (37,5%) eine Cytosin-phosphatidyl-Guanin-Insel (CGI) im Promotorbereich des LPL-Gens methyliert war, was in den verglichenen Normalgeweben nie der Fall war. Darüberhinaus wurden auch hier in 38 von 56 Primärtumoren (68%) heterozygote Deletionen des LPL-Gens gefunden. Die präoperativen PSA-Level derjenigen Prostatakarzinome mit LPL-Promotor-CGI-Methylierung waren signifikant ($p=0,0012$) höher als die der Prostatakarzinome ohne LPL-Promotor-CGI-Methylierung (123).

Narita et al. untersuchten 2004 die Auswirkungen von 3 SNPs des LPL-Gens in 273 Prostatakarzinom-Patienten, 205 Patienten mit BPH und 230 männlichen Kontrollpersonen auf das Prostatakarzinom-Risiko. Die Studie führte zu dem Ergebnis, dass ein Genotyp eines der 3 SNPs (Ser447stop) signifikant ($p=0,023$) mit dem Risiko eines Prostatakarzinoms korrelierte. Darüberhinaus trat dieser Genotyp vor allem bei Tumoren mit hohem Gleason Grad ($p=0,039$) und bereits metastasierten Karzinomen auf ($p=0,013$), wobei bei Tumoren mit weniger hohem Gleason Grad und nicht-metastasierten Karzinomen keine Signifikanz feststellbar war.

Die anderen SNPs wiesen keine signifikanten Korrelate mit dem Risiko eines Prostatakarzinoms auf. Ebenso wurden bei den BPH-Patienten keine signifikanten Ergebnisse gefunden (124).

Bereits 1999 untersuchten Sato et al., ob Aberrationen diverser Loci auf Chromosom 8, darunter das LPL-Gen, in Prostatakarzinomen zu einer schlechteren Prognose führten. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Aberrationen auf der Bande 8p22 weder signifikant mit der systemischen Progression des Tumorgeschehens, noch mit der Mortalität vergesellschaftet waren. Lediglich die kombinierte Deletion eines Allels des LPL-Gens zusammen mit einer Deletion von c-Myc korrelierte signifikant mit einer schlechten Prognose (125).

Telomerisch der oben beschriebenen Bereiche wies der Fall IGP51, wie in den Kopiezahlprofilen (Abbildung 67) erkennbar, einen auffälligen Peak auf, der auf eine homozygote Deletion hinweisen könnte. Noch weiter telomerisch fanden sich zwei weitere, allerdings nur minimal auffällige Peaks.

Mithilfe der Heatmap-Darstellung (Abbildung 70, Abbildung 71, Abbildung 72, Abbildung 73 und Abbildung 74) wurden diese drei Peaks weitergehend untersucht.

In den Heatmaps mit recht geringer, allerdings für unsere Heatmap-Darstellungen üblicher Auflösung (Abbildung 70 und Abbildung 71) sieht man in IGP51 zunächst keine Auffälligkeiten an den Loci der untersuchten Peaks (grüner, blauer, roter Pfeil). Auch die

anderen Fälle weisen hier keine Auffälligkeiten auf. Um die Bereiche genauer zu untersuchen, wurden die Heatmaps daher noch einmal generiert, nun aber in so hoher Auflösung, dass jeweils nur ein Protein-kodierendes Gen dargestellt wurde. Da an keinem der Loci Peaks in anderen Fällen außer IGP51 gefunden wurden, sind jeweils nicht alle Fälle neben IGP51 mit aufgeführt.

Der erste, in den Kopiezahlprofilen in IGP51 (Abbildung 67) nur minimal auffällige Peak lag auf der Bande 8p22 und traf das Gen DLC1. In der hochauflösten Heatmap-Darstellung (Abbildung 72) war dieser nicht als durchgängige Deletion zu erkennen. Man sah vielmehr vier einzelne Marker, die auf vier deletierte SNPs innerhalb von DLC1 hinwiesen (rote Pfeile in Abbildung 72). Es gibt zwei Möglichkeiten, dies zu erklären: Zum einen kann es sich hierbei tatsächlich um Deletionen handeln, die beispielsweise einzelne Exons des Gens betreffen und von den Markern richtig erkannt wurden. Zum anderen ist es möglich, dass es sich um einen Hybridisierungsartefakt handelt. Das getroffene Gen DLC1 jedoch kodiert für eine GTPase, die in zahlreichen Entitäten, darunter auch dem Prostatakarzinom und namensgebend (deleted in liver cancer 1 protein) dem Leberzellkarzinom, als Tumorsuppressorgen bekannt ist (126).

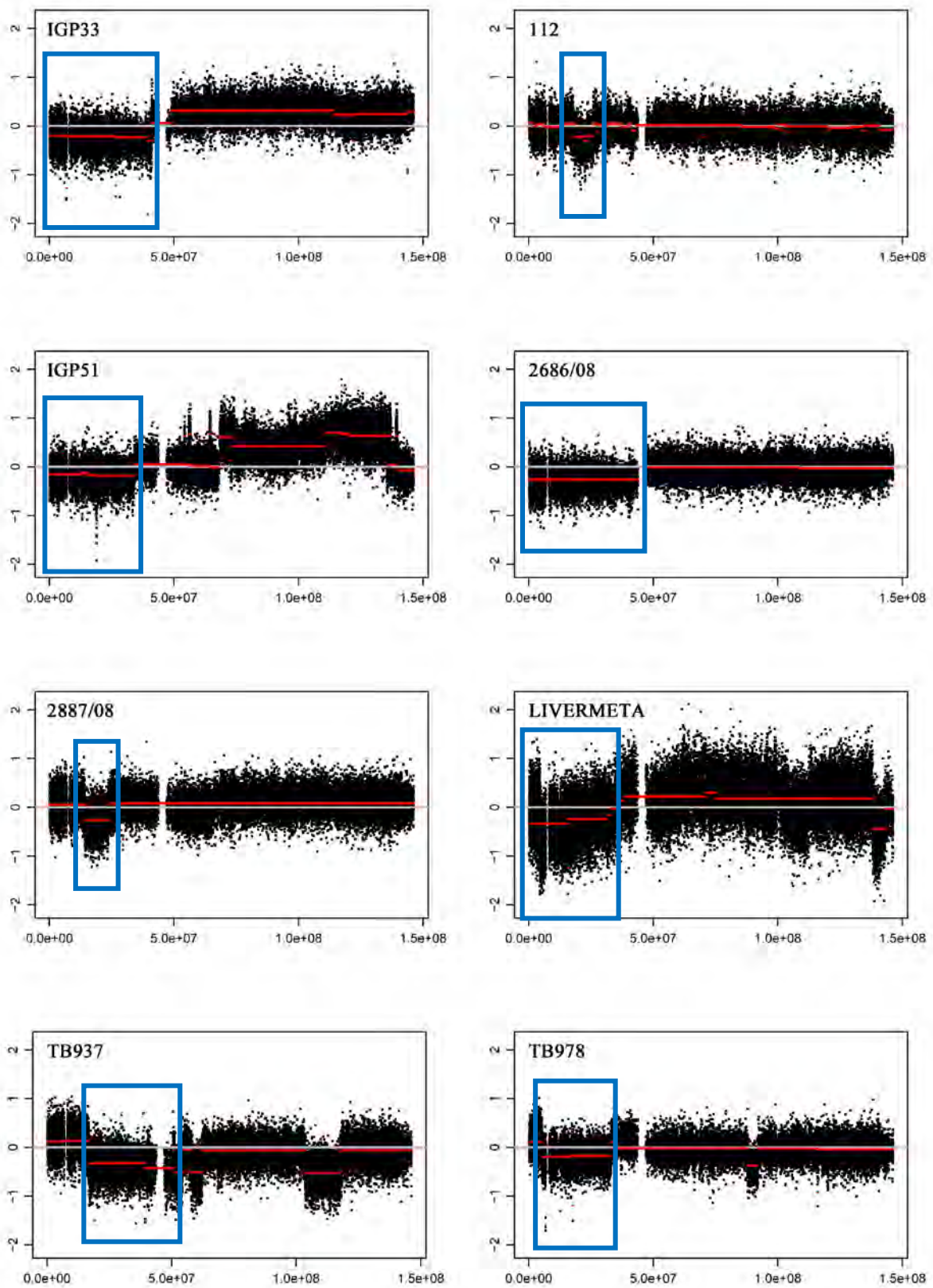
Auch der zweite, in den Kopiezahlprofilen in IGP51 (Abbildung 67) nur minimal auffällige Peak lag auf Bande 8p22. Dieser traf das Gen SGCZ und war selbst in der hochauflösten Heatmap-Darstellung (Abbildung 73) nicht zu erkennen. SGCZ ist nicht als tumorrelevant bekannt.

Der dritte, und einzige in den Kopiezahlprofilen in IGP51 (Abbildung 67) wirklich auffällige Peak lag ebenso auf Bande 8p22 und war nun auch in der hochauflösten Heatmap-Darstellung (Abbildung 74) deutlich erkennbar. Die Heatmap-Darstellung legt nahe, dass das betroffene Gen, PSD3, hier wahrscheinlich homozygot teildeletiert wurde. In anderen Fällen wurden keine Peaks festgestellt. PSD3 ist in Mamma-Karzinomen als potentielles Tumorsuppressorgen beschrieben worden (127).

Eine weitere Auffälligkeit fand sich nur wenige Megabasen telomerisch des kleinsten gemeinsam deletierten Bereichs in IGP44 auf der Bande 8p22: In den Kopiezahlprofilen des besagten Falls fiel ein stark negativer Peak auf, der auf eine kleine homozygote Deletion schließen ließ (Abbildung 67). In der Kartierung sieht man, dass diese Deletion nur ein Gen, das MSR1 betrifft (roter Pfeil in Abbildung 68). Eine anschließende Heatmap-Darstellung verifizierte diese Annahmen: Man sieht dunkelblau dargestellte Marker, die auf eine homozygote Deletion hinweisen, die nur das Gen MSR1 teildeletiert (Abbildung 75).

MSR1 ist in der Vergangenheit als Tumorsuppressor-Kandidatengenen beschrieben worden. So veröffentlichten beispielsweise Xu et al. 2002 eine Studie, in der sie feststellten, dass Keimbahnmutationen in MSR1 signifikant häufiger zu der Entstehung eines hereditären Prostatakarzinoms führten, als bei Nichtvorhandensein einer solchen Mutation ($p=0,0007$). Auch bei nicht hereditären Prostatakarzinomen lagen MSR1-Mutationen signifikant häufiger vor als bei der Kontrollgruppe (128). Wang et al. untersuchten daraufhin ebenfalls hereditäre und spontan entstandene Prostatakarzinome auf MSR1-Mutationen, kamen aber zu Ergebnissen, die MSR1-Mutationen nicht als Risikofaktor dastehen ließen (129). Sun et al. führten 2006 eine Metaanalyse aller 8 bis zu diesem Zeitpunkt publizierten Studien über MSR1-Mutationen und die Entstehung des Prostatakarzinoms durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Mutationen in MSR1 keinen großen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms darstellen, sondern allenfalls einen moderaten Risikogewinn, vor allem bei Männern afrikanischer Herkunft (130).

Abbildung 67: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8p12-22 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



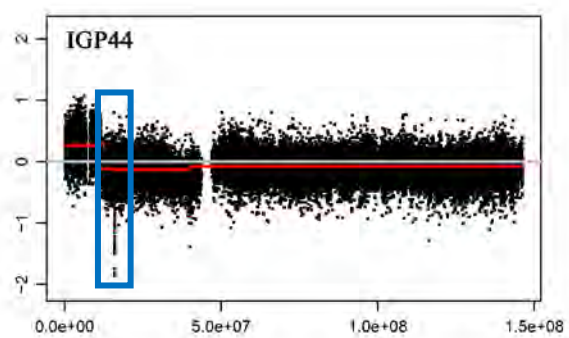
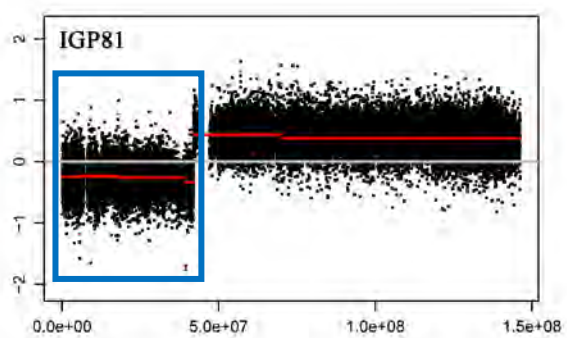
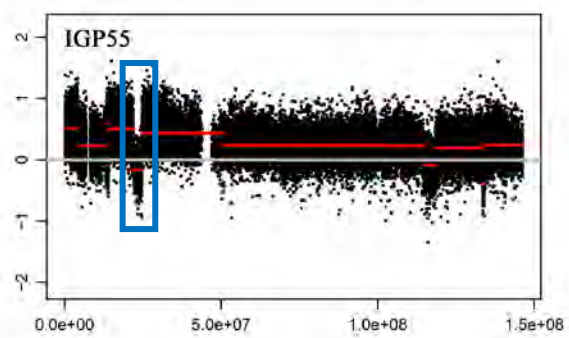
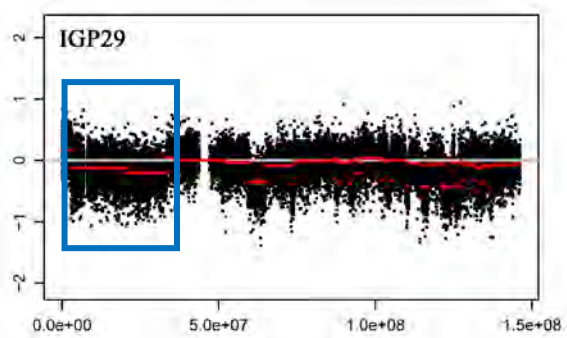
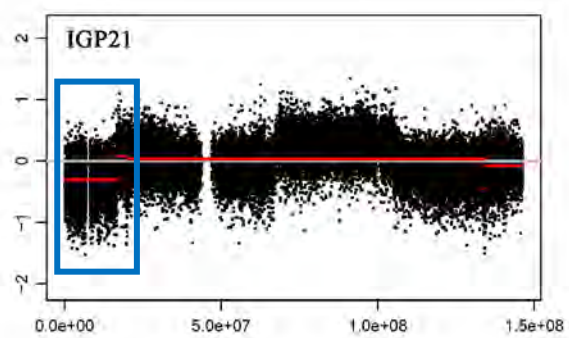
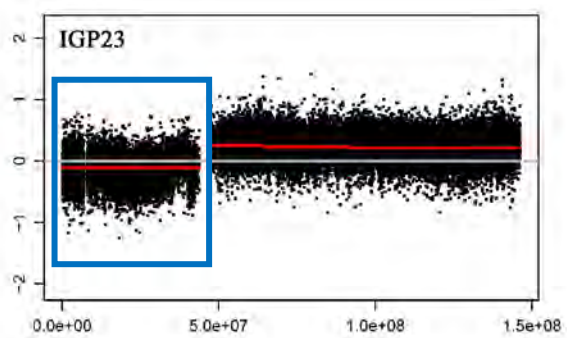


Abbildung 68: Kartierung der Deletionen auf 8p12-22. Vergrößerung siehe Abbildung 69

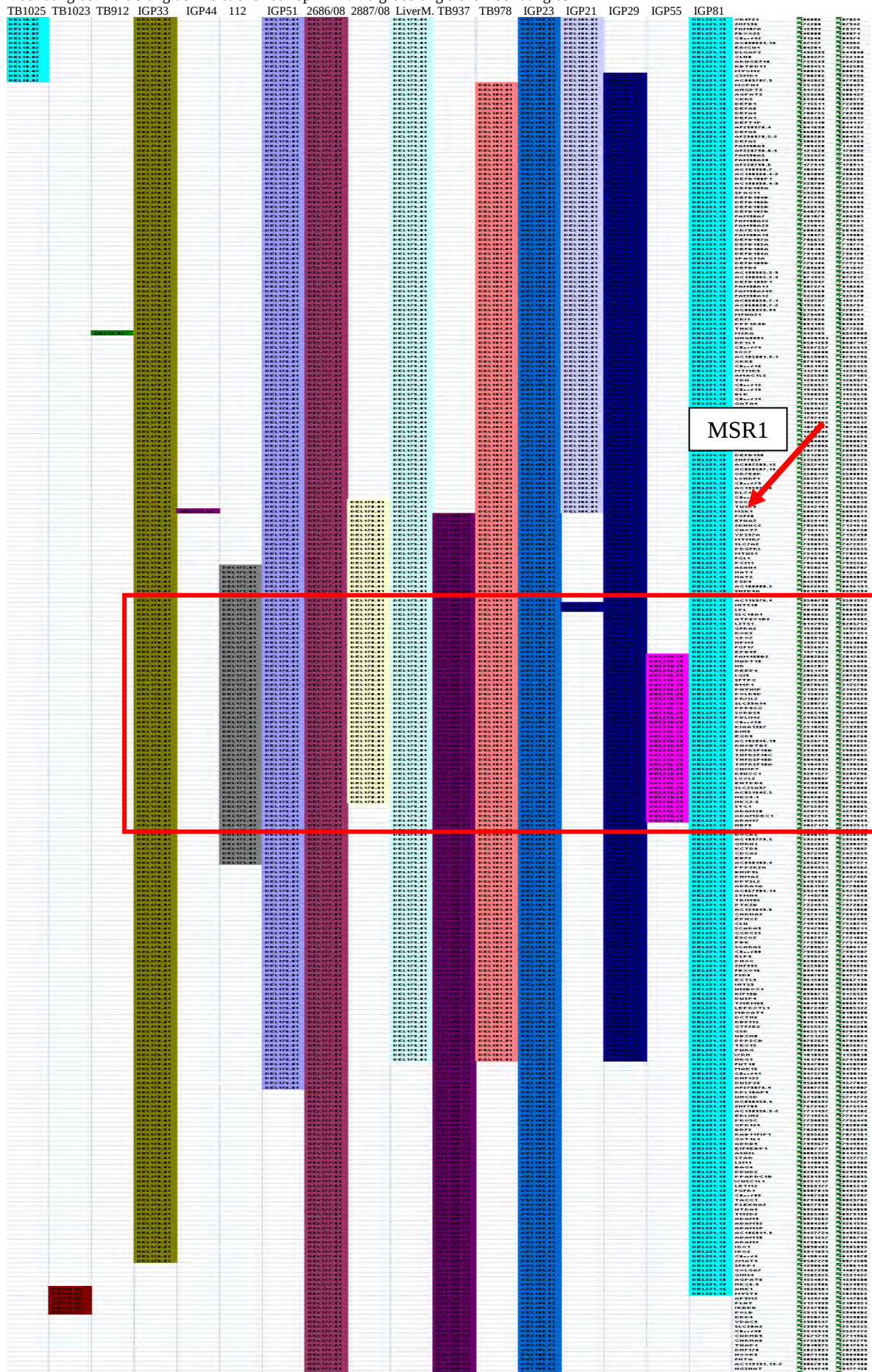


Abbildung 69: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 8p12-22

IGP33 112 IGP51 2686/08 2887/08 LiverM.TB937 TB978 IGP23 IGP21 IGP29 IGP55 IGP81

DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	NTS10	19719198	19753864
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	LPL	19840870	19869050
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	ATP6V1B2	20098984	20123485
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	LZTS1	20147956	20205754
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	GFRA2	21593812	21702292
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	DOK2	21822336	21827151
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	XPOT	21833126	21920041
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	NPW2	21937591	21951080
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	FGF17	21956374	21962263
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	FAM160B2	22002680	22017835
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	NUDT18	22020328	22023403
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	HR	22027877	22045326
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	REEP4	22051478	22055393
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	LGI3	22060290	22070290
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	SFTPC	22075129	22077934
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	BMP1	22079845	22125782
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	PHYHIP	22133162	22145796
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	POLR3D	22158564	22164624
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	PIWIL2	22188772	22269529
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	SLC39A14	22280737	22347462
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	PPP3CC	22354541	22454580
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	SORBS3	22465196	22488952
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	PDLIM2	22492588	22511483
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	C8orf58	22513059	22517605
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	KIAA1967	22518202	22533920
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	BIN3	22533906	22582553
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	EGR3	22601119	22606760
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	AC105046.10	22626710	22841366
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	RHOBTB2	22913059	22933655
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	TNFRSF10B	22933598	22982637
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	TNFRSF10C	22997813	23030895
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	TNFRSF10D	23049051	23077485
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	TNFRSF10A	23104916	23138584
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	CHMP7	23157095	23175450
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	R3HCC1	23201577	23209736
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	LOXL2	23210097	23317687
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	ENTPD4	23299386	23371081
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	SLC25A37	23442308	23486008
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	AC051642.5	23488112	23492249
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	NKX3-1	23592878	23596395
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	NKX2-6	23615909	23620056
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	ADAM28	24207525	24273005
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	ADAMDEC1	24297916	24319471
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL216.29	ADAM7	24354454	24424839
DEL170.01		DEL175.01	DEL176.01	DEL177.01	DEL178.01	DEL179.01	DEL180.01	DEL181.01	DEL183.01	DEL184.01	DEL185.01		DEL221.13	NEF3	24827179	24832511

Tabelle 11: Im centromerwärts gelegene n kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf 8p21 liegende Gene

FAM160B2
NUDT18
HR
REEP4
LGI3
SFTPC
BMP1
PHYHIP
POLR3D
PIWIL2
SLC39A14
PPP3CC
SORBS3
PDLIM2
C8orf58
KIAA1967
BIN3
EGR3
RHOBTB2
TNFRSF10B
TNFRSF10C
TNFRSF10D
TNFRSF10A
CHMP7
R3HCC1

LOXL2
ENTPD4
SLC25A37
NKX3-1
NKX2-6

Abbildung 70: 8p21-22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51, IGP21, IGP23, IGP29, IGP55, IGP81

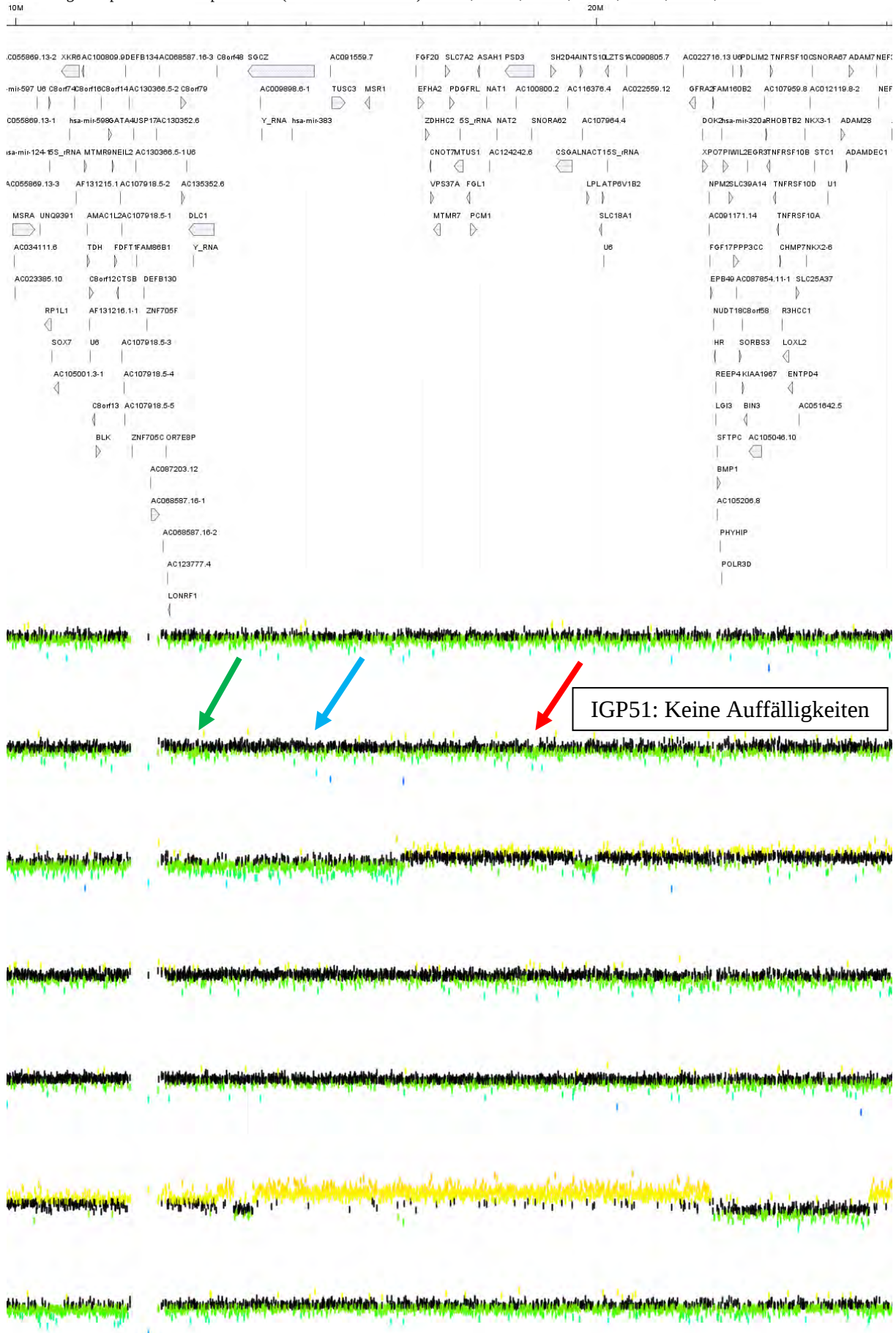


Abbildung 71: 8p21-22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): 112, 2686/08, 2887/08, TB937, TB978, LiverMeta

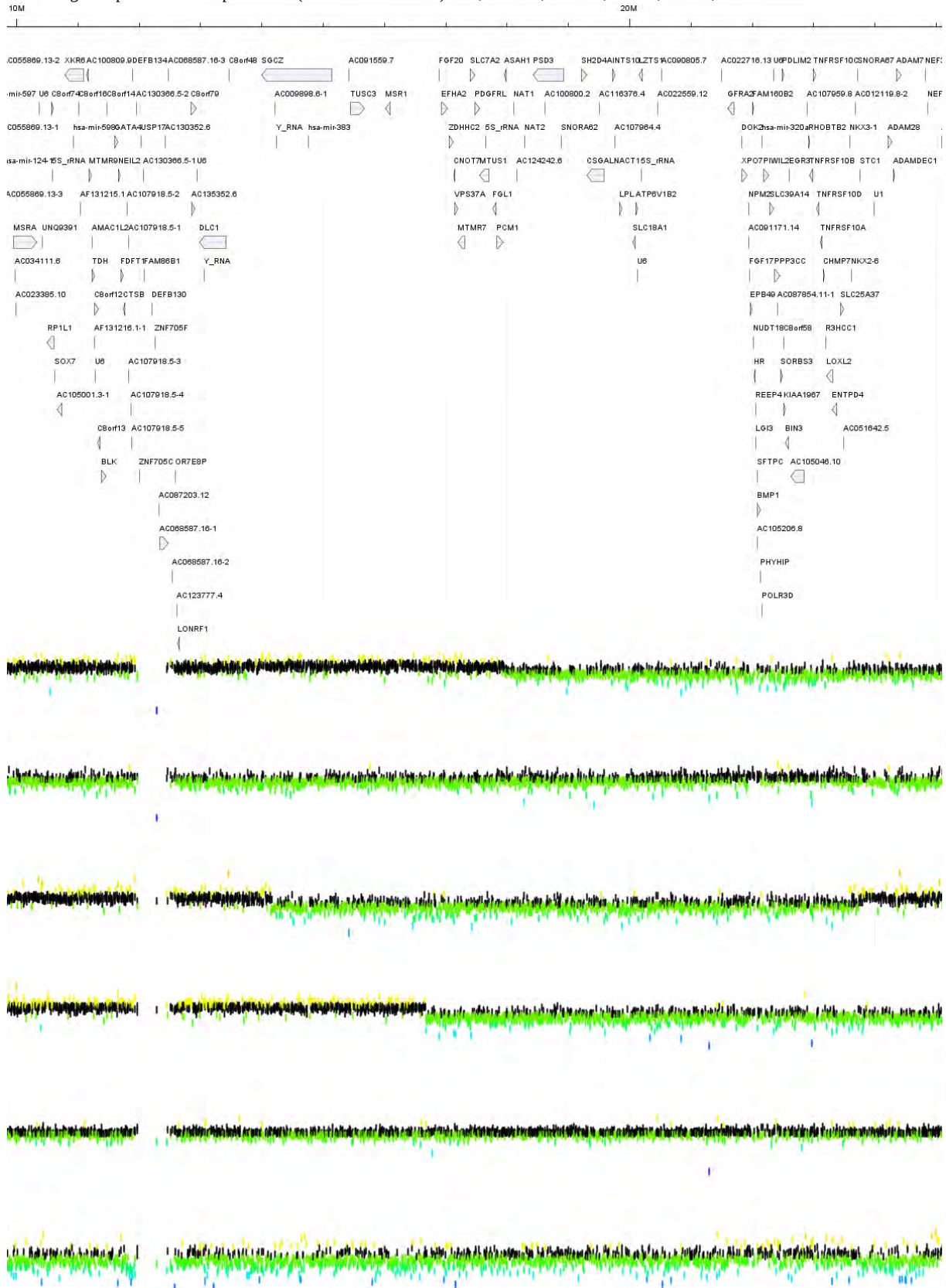


Abbildung 72: 8p22: Vergrößerte Heatmap des ersten Peaks der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51, IGP21

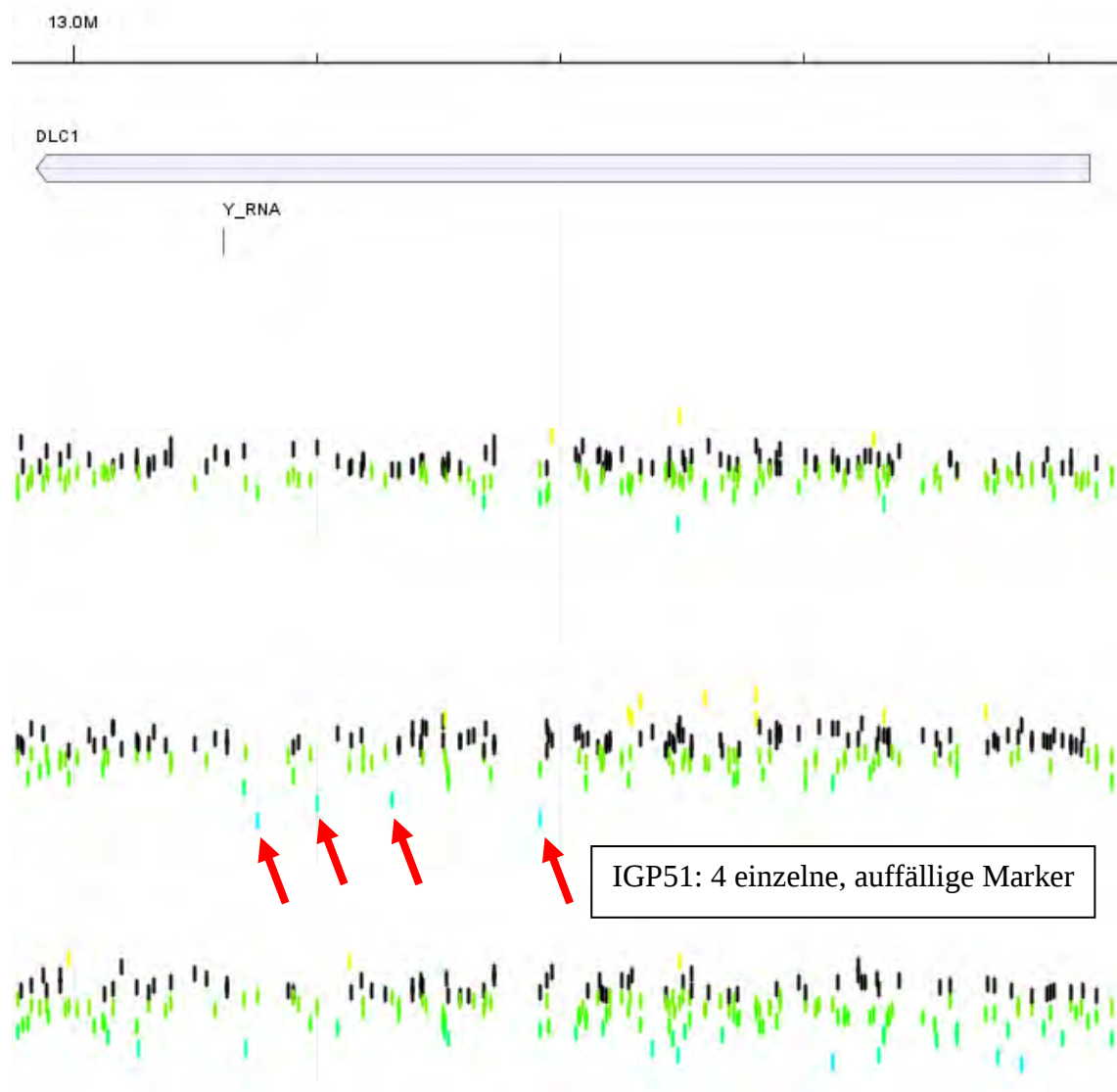


Abbildung 73: 8p22: Vergrößerte Heatmap des zweiten Peaks der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51, IGP21

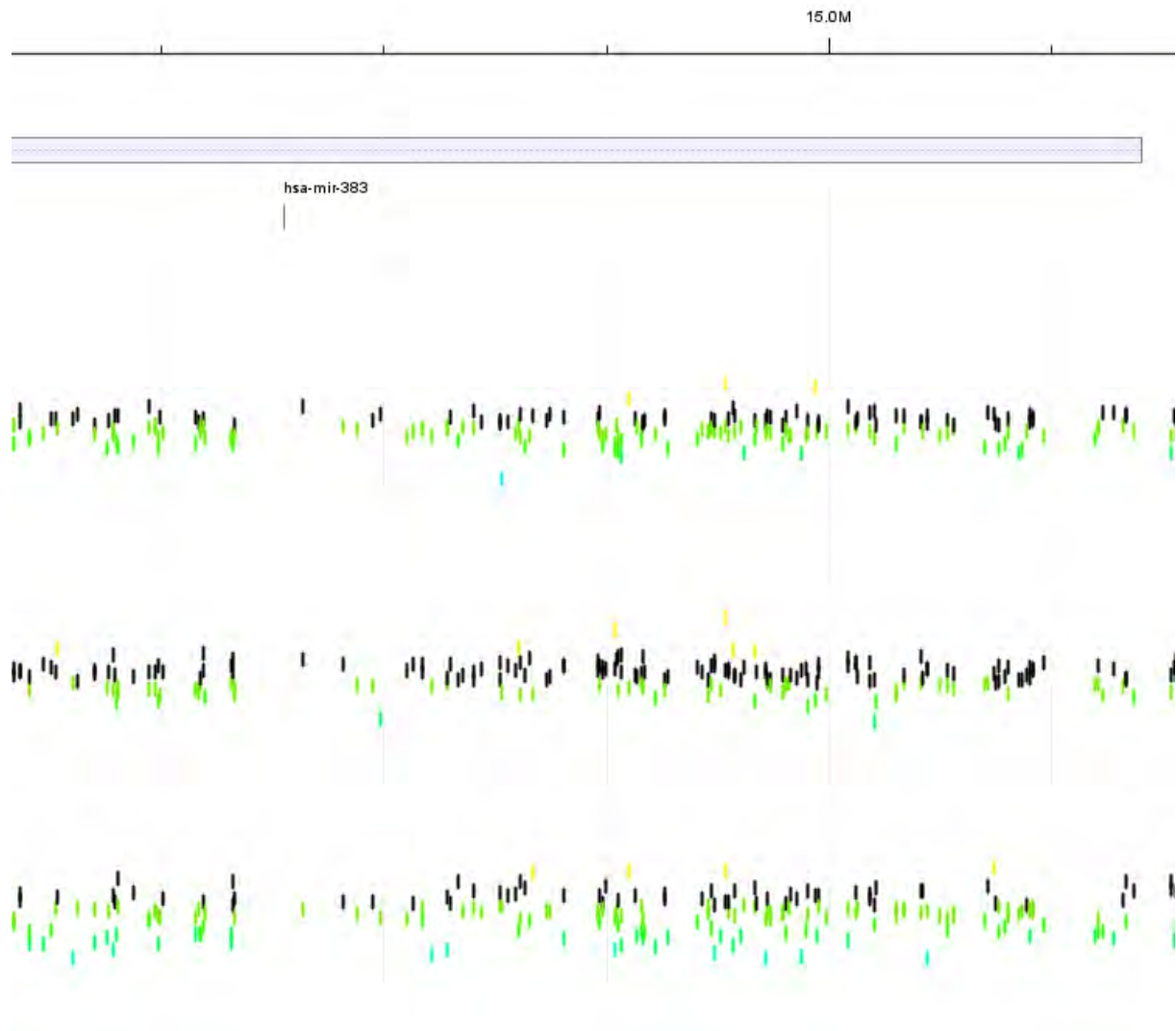


Abbildung 74: 8p22: Vergrößerte Heatmap des dritten Peaks der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51

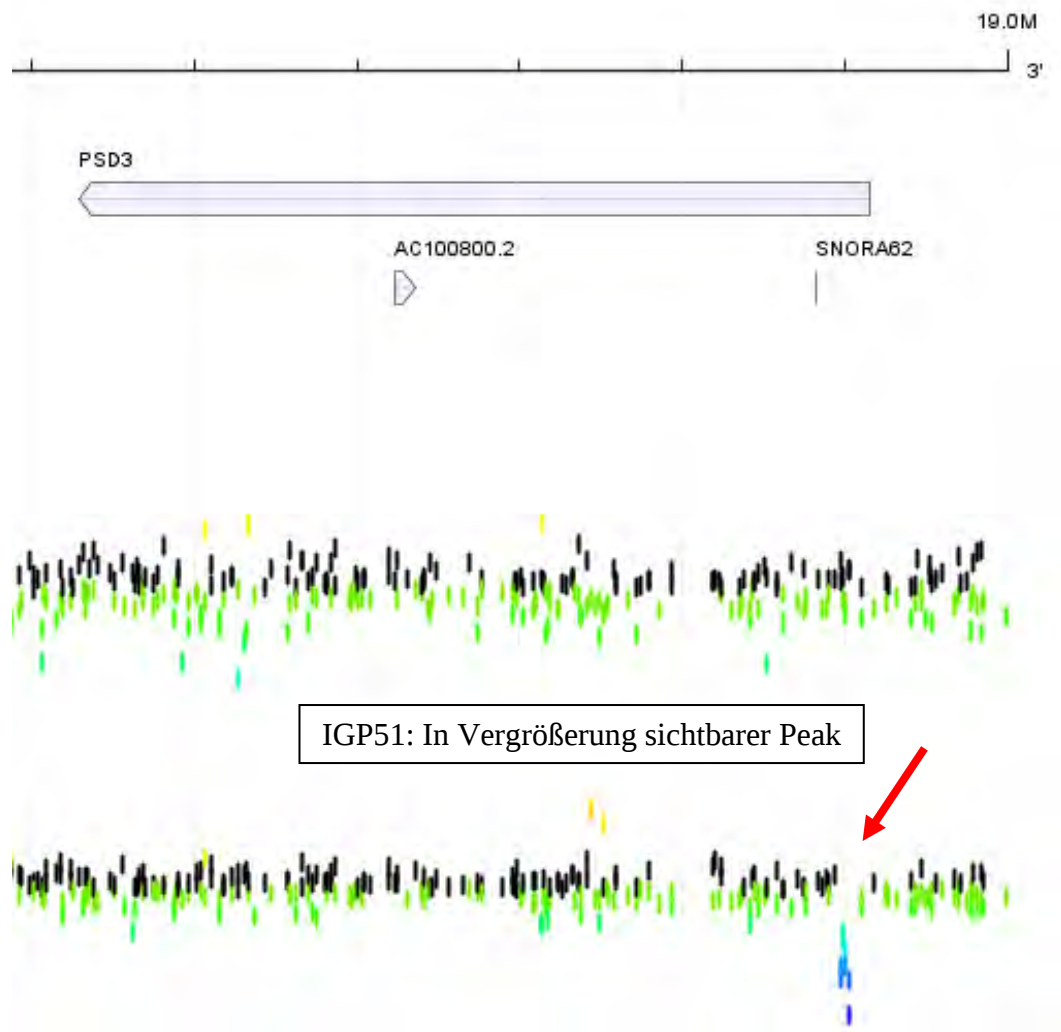


Abbildung 75: 8p22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP44, IGP33, IGP51, 2686/08, 2887/08, LiverMeta, TB937, TB978, IGP23, IGP21, IGP29, IGP81

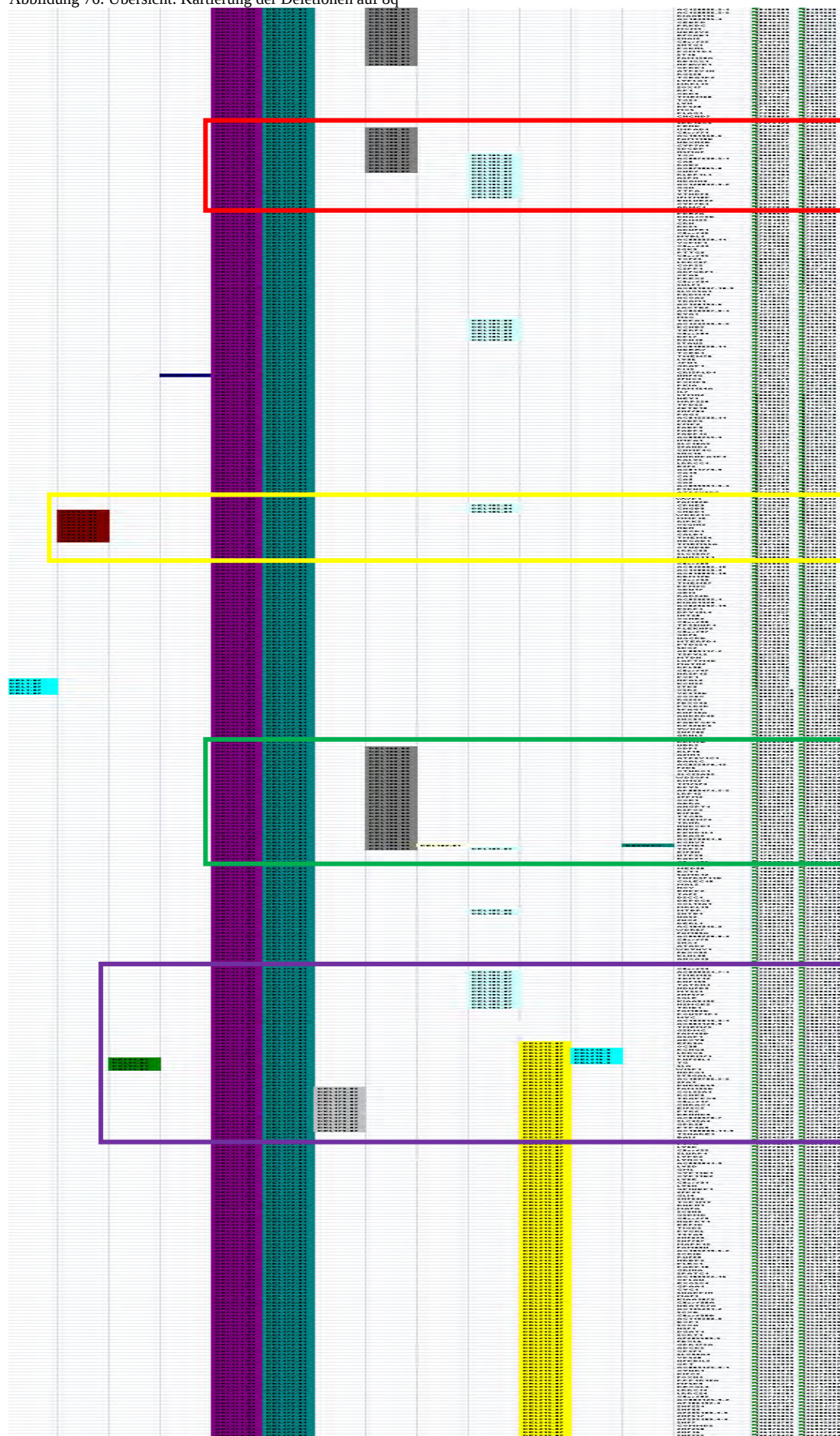


Chromosom 8q

Deletionen auf 8q waren selten. Nur in 13 Prostatakarzinomen und einer Zelllinie (PC3) fanden sich Verluste, die über den gesamten Arm verteilt waren. 2 Prostatakarzinome (IGP34 und IGP37) wiesen sogar Deletionen auf, die den gesamten q-Arm betrafen und waren somit in allen gemeinsam deletierten Bereichen ebenfalls betroffen. Zu umschriebenen kleinsten

gemeinsam deletierten Bereichen, die nachfolgend vorgestellt werden, kam es auf den Banden 8q12, 8q21, 8q23 und 8q24.

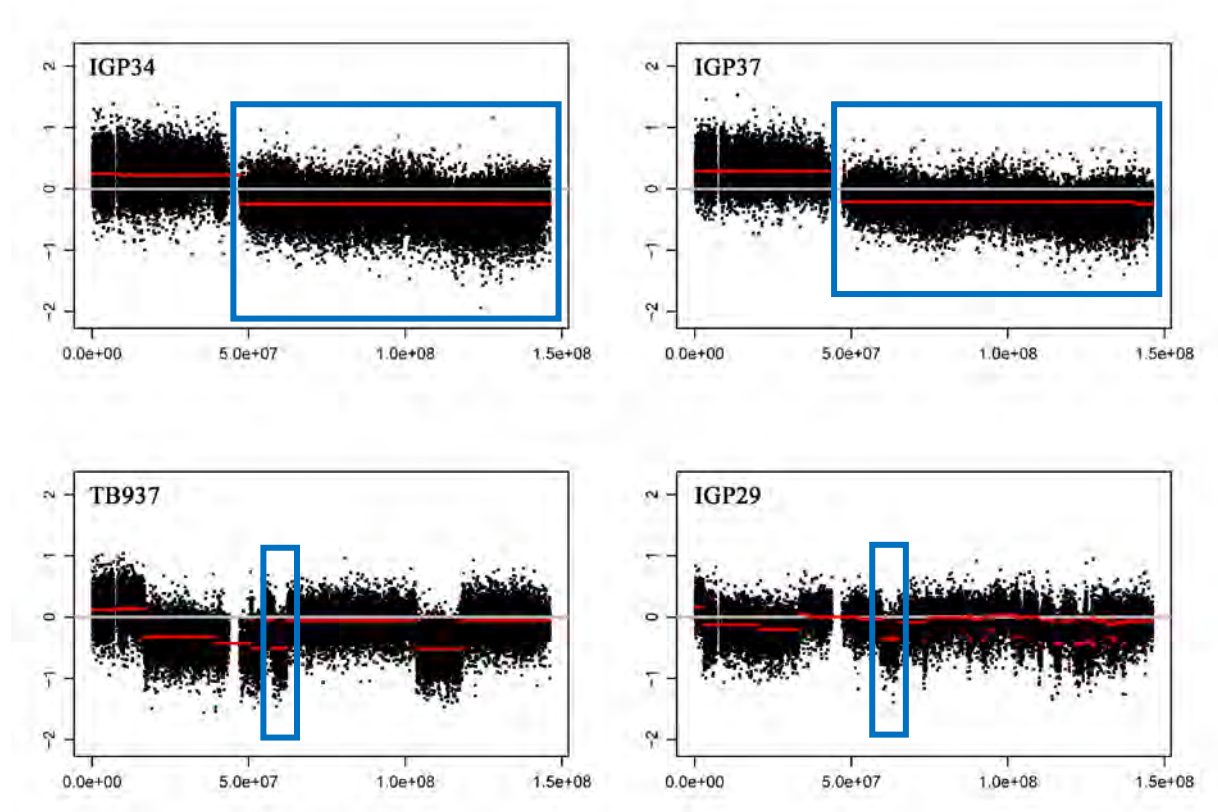
Abbildung 76: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 8q



8q12

Im Bereich 8q12 zeigten 4 Fälle einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich, der 2,4Mb umfasste und 4 Gene (TOX, CA8, RAB2 und CHD7, Abbildung 78) beinhaltete, die allesamt nicht als fürs Tumorgeschehen relevant bekannt sind. Die längste Deletion umfasste, wie in allen nachfolgend beschriebenen Bereichen auf Chromosom 8q, 99,2Mb (IGP37), die kürzeste umfasste 4,3Mb (TB937) (Abbildung 77).

Abbildung 77: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q12 Deletionen



IGP34		IGP37		TB937	IGP29		
DEL170.01	DEL172.01				PENK	57518071	57521143
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		IMPAD1	58037822	58068957
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		C8orf71	58354698	58355653
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		AC104350.6	59053565	59059235
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		FAM110B	59069667	59224831
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		UBXN2B	59486377	59526613
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		CYP7A1	59565292	59575275
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		SDCBP	59628282	59657972
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02		NQOAF	59858831	59874818
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02	DEL185.02	TOX	59880531	60194321
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02	DEL185.02	AC087698.5-1	60194562	60196917
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02	DEL185.02	CA8	61263977	61356508
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02	DEL185.02	RAB2	61592113	61696183
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02	DEL185.02	AC079065.8	61622157	61624168
DEL170.01	DEL172.01		DEL180.02	DEL185.02	CHD7	61753893	61942017
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	RLDPH1	62888181	62878766
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	ASPH	62578374	62789672
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	NKAIN3	63324187	64008644
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	AC120042.3-2	64053377	64055662
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	GGH	64090197	64113940
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	TTPA	64134926	64161152
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	YTHDF3	64243675	64262863
DEL170.01	DEL172.01			DEL185.02	IFTM8P	64484177	64484633
DEL170.01	DEL172.01				BHLHE22	65655368	65658735

Im Bereich 8q21 war nur ein einziges Gen, CNBD1, in 4 Fällen gemeinsam deletiert (Abbildung 80). Die kürzeste Deletion in diesem Bereich umfasste 768kb (IGP29), der kleinste gemeinsam deletierte Bereich 497kb (Abbildung 79).

[illegible]

Auf 8q23 fand sich eine Deletion des Gens CSMD3 in 5 Fällen (Abbildung 82). Dieser Bereich wurde durch eine sehr kleine, 437kb umfassende, aber eindeutige Deletion in TB1097 definiert (Abbildung 81).

126

Abbildung 81: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q23 Deletionen

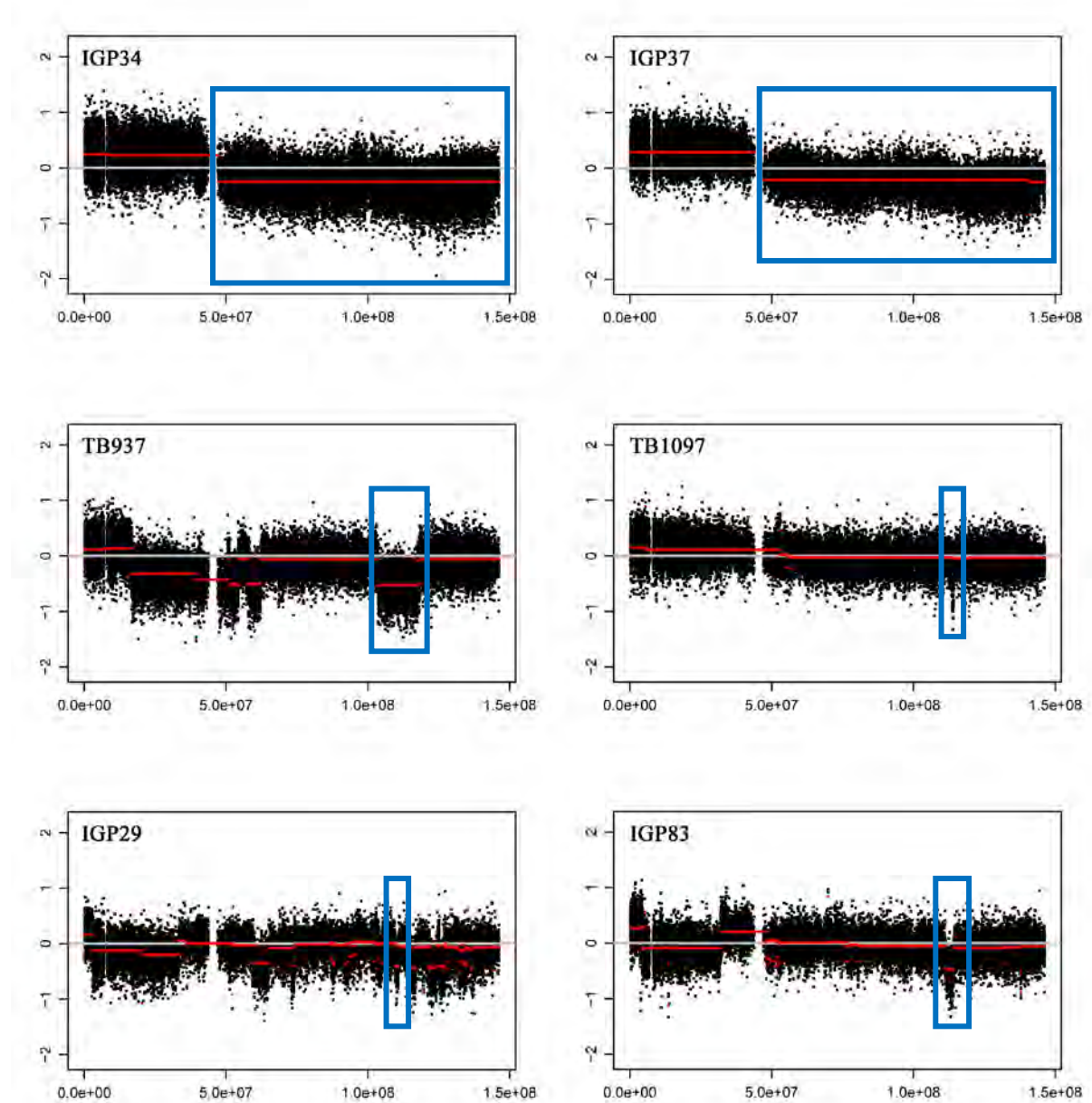


Abbildung 82: Kartierung der Deletionen auf 8q23

IGP34	IGP37	TB937	TB1097	IGP29	IGP83			
DEL171.01	DEL172.01				UBR5	103334748	103493671	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			ODF1	103633042	103642422	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			KLF10	103730189	103737127	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			AZIN1	103907712	103945573	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			ATP6V1C1	104102424	104154461	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			BAALC	104222097	104311706	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			AC025370.12	104247333	104380152	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			FZD6	104380276	104414263	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			CTHRC1	104452919	104464397	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			SLC25A32	104480045	104496447	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			WDSOF1	104496395	104524854	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			RIMS2	104582291	105333263	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			TM7SF4	105421228	105438092	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			DPYS	105460829	105548453	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			AP003471.2-2	105462904	105463585	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			LRP12	105570643	105670344	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			ZFPM2	106400323	106885939	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			OXR1	107739270	107834093	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			ABRA	107840888	107851648	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			ANGPT1	108330899	108579459	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			RSP02	108980721	109165052	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			EIF3E	109283149	109330135	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			TTC35	109525029	109568311	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			TMEM74	109864522	109868946	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			TRHR	110168900	110200989	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			NUDCD1	110322325	110415491	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			ENY2	110415764	110425074	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			PKHD1L1	110443882	110612676	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			EBAG9	110621105	110646563	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			AC079061.8	110655593	110733798	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03			KCNH4	111048444	111056435	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03	DEL182.01		CSMD3	113304337	114518418	
DEL171.01	DEL172.01	DEL180.03	DEL185.05		TRPS1	116480000	116750480	
DEL171.01	DEL172.01				EIF3H	117726237	117837243	

8q24

Auf der Bande 8q24 umschrieben 5 Deletionen, die kleinste wies eine Länge von 439kb auf, einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von nur 115kb Länge. Dieser beinhaltete 2 Gene, PHF20L1 und TG. Diese Gene sind nicht als Tumorsuppressoren bekannt.

In den Kopiezahlprofilen und in der Kartierung ist der Vollständigkeit halber eine etwas telomerisch des kleinsten gemeinsam deletierten Bereiches liegende Deletion in LiverMeta mit aufgeführt (Abbildung 83, Abbildung 84).

Abbildung 83: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q24 Deletionen

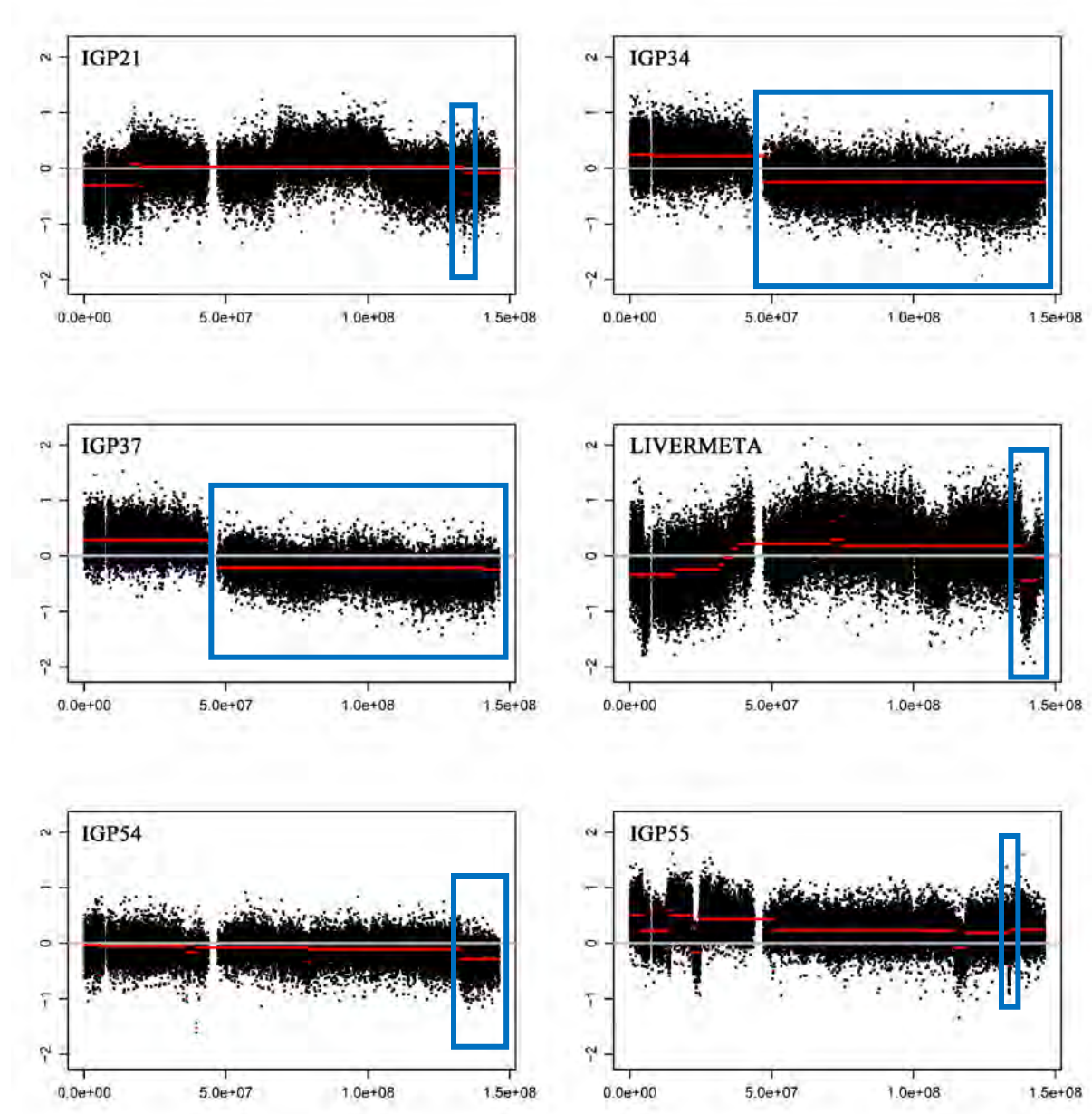


Abbildung 84: Kartierung der Deletionen auf 8q24

IGP 21	IGP34	IGP37	LiverM.	IGP54	IGP55			
	DEL172.01	DEL172.01				ADCY8	131861736	132123854
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		EFR3A	132985517	133095071
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		OC90	133105667	133167084
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07	DEL216.3	KCNQ3	133210438	133561961
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07	DEL216.3	LRRC6	133653631	133756995
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07	DEL216.3	TMEM71	133773888	133848816
DEL35.05	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07	DEL216.3	PHF20L1	133856786	133930234
DEL35.05	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07	DEL216.3	TG	133948387	134216325
DEL35.05	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		SCA	134116135	134164415
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		WISP1	134272494	134310751
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		NDRG1	134318596	134378880
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		ST3GAL1	134540327	134653344
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		AC103706.2-2	134606834	134609434
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		ZFAT	135559215	135794463
	DEL172.01	DEL172.01		DEL215.07		KHDRBS3	136538890	136729028
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		FAM135B	139211448	139578247
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		COL22A1	139669661	139995418
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		KCNK9	140693986	140784481
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		TRAPPC9	140811770	141537845
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		C8orf17	141013712	141014011
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		CHRA1	141590586	141596434
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		EIF2C2	141610447	141714827
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		PTK2	141737683	142080514
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		DENND3	142207902	142275077
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		AC040970.7	142236682	142255547
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		SLC45A4	142290052	142307855
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		GPR20	142435767	142446547
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		PTP4A3	142501189	142510802
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		AC100803.11-3	142513827	142517232
	DEL172.01	DEL172.01	DEL179.02	DEL215.07		TSNARE1	143291349	143482444

Zugewinne

Chromosom 8p

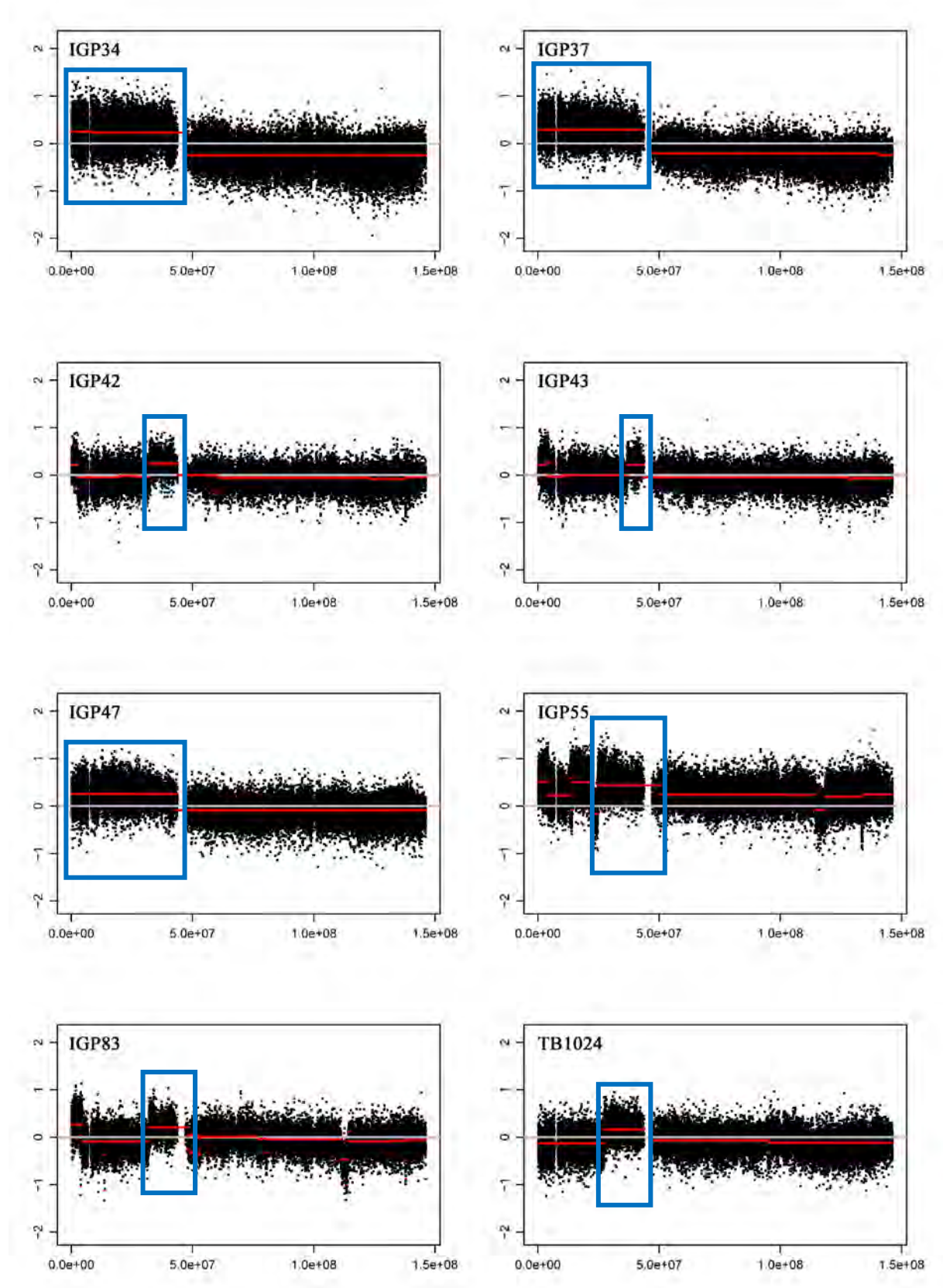
Zugewinne des p-Armes fanden sich in 10 (13,9%) der Prostatakarzinome. In 3 Fällen war der gesamte Arm zugewonnen. Kleinere Zugewinne fokussierten auf den Bereich 8p11 in 9 Fällen.

8p11

Der kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich umfasste 6,3Mb (definiert durch den kürzesten Zugewinn, IGP35, Abbildung 85) und schloss in allen 9 Fällen (12,5%) das FGFR1-Gen ein (roter Pfeil in Abbildung 86). FGFR1 wird bei zahlreichen Tumortypen (z.B. Mamma-, Blasen-, Leber- und kleinzelligen Lungenkarzinomen, sowie bei Rhabdomyosarkomen (132),(133),(134),(135)) amplifiziert gefunden und gilt als wichtiges Onkogen in diesem Bereich. In den 72 untersuchten Prostatakarzinomen wurden jedoch keine typischen High-Level Amplifikationen gefunden. Vielmehr handelte es sich um moderate Zugewinne von 6,3Mb (IGP35) – 47,1Mb (IGP34) Größe um den FGFR1 Lokus herum.

Die Zugewinne in diesem Bereich reichten alle bis ans Centromer.

Abbildung 85: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8p11 Zugewinnen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



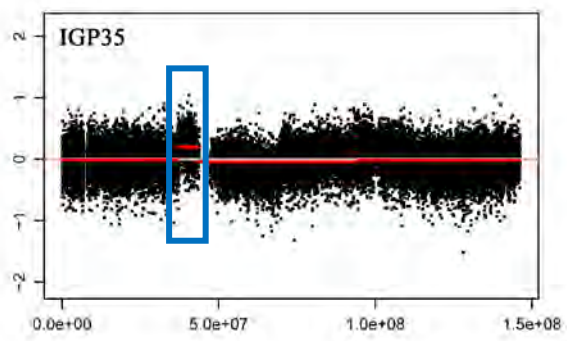


Abbildung 86: Kartierung der Zugewinne auf 8p11

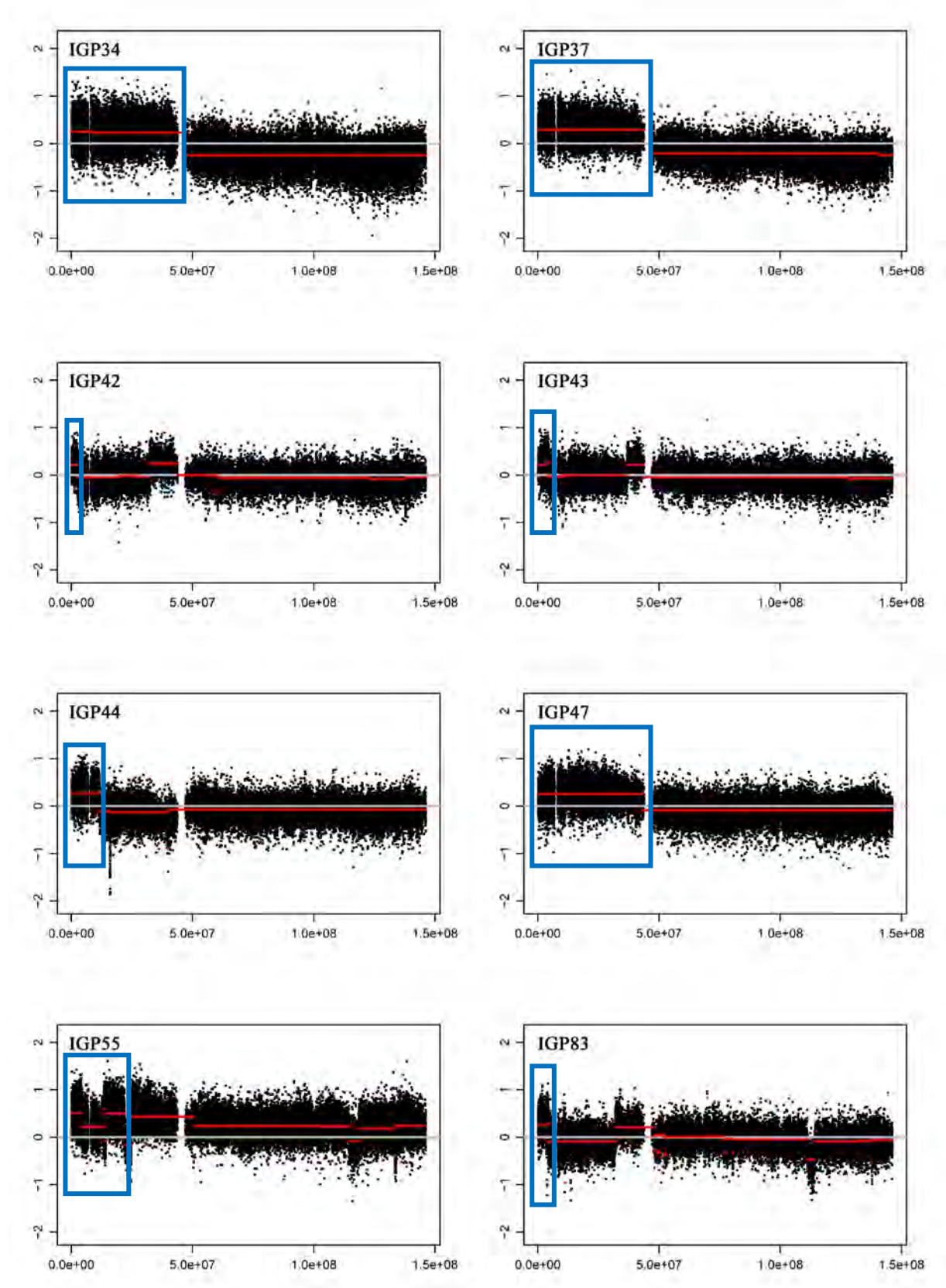
IGP34	IGP37	IGP42	IGP43		IGP47	IGP55	IGP83	TB1024	IGP35			
AMP167.01	AMP168.01				AMP172.01	AMP175.02		AMP176.01		WRN	31010320	31150818
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		NRG1	31617043	32741608
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		FUT10	33347884	33450206
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		MAK16	33462253	33478317
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		C8orf41	33475780	33490198
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		RNF122	33524815	33544185
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		DUSP26	33568338	33577043
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		AF279873.4	33907733	33947007
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		RPL10AP3	34239632	34300702
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		UNC5D	35212845	35717122
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01			AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01		AC100835.4	36768352	36812789
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ZNF703	37672467	37675554
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	AC138356.3-2	37711437	37714102
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ERLIN2	37713255	37734474
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	PROSC	37738833	37756443
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	GPR124	37773932	37820648
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	BRF2	37820563	37826563
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	RAB11FIP1	37835628	37876161
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	GOT1L1	37910362	37916804
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ADRB3	37933673	37943341
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	EIF4EBP1	38007177	38037036
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ASH2L	38082223	38116351
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	STAR	38119363	38127757
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	LSM1	38140018	38153183
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	BAG4	38153463	38169366
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	DDHD2	38208264	38239436
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	PPAPDC1B	38231335	38245835
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	WHSC1L1	38237177	38358347
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	LETM2	38363177	38385218
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	FGFR1	38387813	38445503
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	C8orf86	38487509	38505337
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	TACC1	38734008	38823702
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	PLEKHA2	38877310	38950585
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	HTRA4	38950862	38964868
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	TM2D2	38965484	38973198
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ADAM3	38973662	39081934
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ADAM32	39084207	39261532
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ADAM5P	39282846	39394052
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	AC106011.3	39427724	39439522
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ADAM18	39561257	39706740
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ADAM2	39720414	39814336
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	IDO1	39890485	39905035
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	IDO2	39911631	39933067
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	C8orf40	40130146	40131378
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ZMAT4	40507270	40874500
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	SFRP1	41238640	41286143
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	GOLGA7	41467238	41487650
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	GINS4	41505325	41521427
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	AGPAT6	41554876	41585858
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	NKX6-3	41622386	41624035
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	ANK1	41623901	41873155
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	MYST3	41906154	42028662
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	AP3M2	42123748	42147858
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	PLAT	42151393	42184351
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	IKBK6	42247986	42309122
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	POLB	42315166	42348482
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	DDK4	42350744	42353832
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	VDAC3	42368547	42382568
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	SLC20A2	42393173	42516225
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	C8orf40	42515313	42527272
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	CHRN3	42671719	42711366
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	CHRNA6	42726933	42742776
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	THAP1	42810375	42817631
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	RNF170	42825091	42870939
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	HOOK3	42871190	42934084
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	FNTA	43030593	43060080
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	AC113191.13-2	43067818	43097480
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	HGSNAT	43114743	43177126
AMP167.01	AMP168.01	AMP175.01	AMP175.01		AMP172.01	AMP175.02	AMP177.01	AMP176.01	AMP180.01	POTEA	43266742	43337485
						AMP175.02				AC120836.5-1	43767388	43768388
						AMP175.02				AC120036.5-2	48233281	48233685
						AMP175.02				KIAA0146	48336095	48811028
						AMP175.02				AC104395.4	48366195	48444781
						AMP175.02				CEBPD	48812426	48813235
						AMP175.02				PRKDC	48848222	49035296
						AMP175.02				MCM4	49036047	49052621
						AMP175.02				UBE2V2	49083548	49137003
						AMP175.02				EFCAB1	49378533	49810344
						AMP175.02				SNAI2	49992802	49993652
						AMP175.02				C8orf22	50147456	50149643
										SNTG1	51469311	51867374

Ein weiterer kleinster, 2,5Mb großer, gemeinsam zugewonnener Bereich fand sich am Telomer, wo 8, z.T. kleinere Zugewinne (2,5Mb (IGP42)- 47.1Mb (IGP34)) begannen. Dieser beinhaltete 11 Gene (Abbildung 88). Direkt hinter dem kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereich lag das Gen CSMD1. Nur aufgrund des kleinsten Zugewinns, der 166kb vor diesem Gen endete, fiel dieses Gen aus dem als am kleinsten gemeinsam zugewonnen definierten Bereich.

CSMD1 wurde als mögliches Tumorsuppressorgen beschrieben. So stellten Kamal et al. 2009 fest, dass in invasiven duktalem Mamma-Karzinomen eine verminderte Expression von CSMD1 signifikant mit einem erhöhten Tumor-Grad und einer erniedrigten Überlebensrate assoziiert war (136,137). Ein Zugewinn dieses Gens scheint also nicht tumorförderlich zu sein.

Von den anderen im kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereich liegenden Genen ist kein fürs Tumorgeschehen relevanter Einfluss bekannt.

Abbildung 87: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8p23 Zugewinnen



IGP34 IGP37 IGP42 IGP43 IGP44

Chromosom 8q

Zugewinne auf 8q wurden in 7 Prostatakarzinomen und in der Zelllinie PC3 gefunden. Die meisten Zugewinne auf der Bande 8q waren sehr lang, so dass kleinste gemeinsame Bereiche nur schwer abgrenzbar waren. Ein in 7 der 8 Fälle gemeinsam zugewonnener Bereich (roter Rahmen in Abbildung 90 und Abbildung 91) fand sich auf den Banden 8q13-8q22 im Bereich des TPD52 Genes (gelegen auf 8q21). Dieser Bereich wurde allerdings ausschließlich von sehr langen Zugewinnen definiert (der kürzeste: 31,2Mb, IGP57) und umfasste 28,8Mb. Auf der Bande 8q24 im Bereich des MYC Genes wiesen 6 Fälle gemeinsame Zugewinne auf, was mit kleineren Ausnahmen auf den gesamten Arm des Chromosoms zutraf. TPD52 (138) und MYC (139) werden als Amplifikationszielgene beim PCA diskutiert. In unseren Fällen zeigten sich jedoch vorwiegend geringgradige Zugewinne.

Auch PC3 wies einen charakteristischen Peak auf (Abbildung 89). Dieser umfasste 425Kb und wurde einige Megabasen telomerisch des kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereichs auf das Gen ADCY8, die Adenylyl Cyclase 8, kartiert (grüner Pfeil in Abbildung 90), von der ebenfalls keine fürs Tumorgeschehen relevante Funktion bekannt ist.

Abbildung 89: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q Zugewinnen

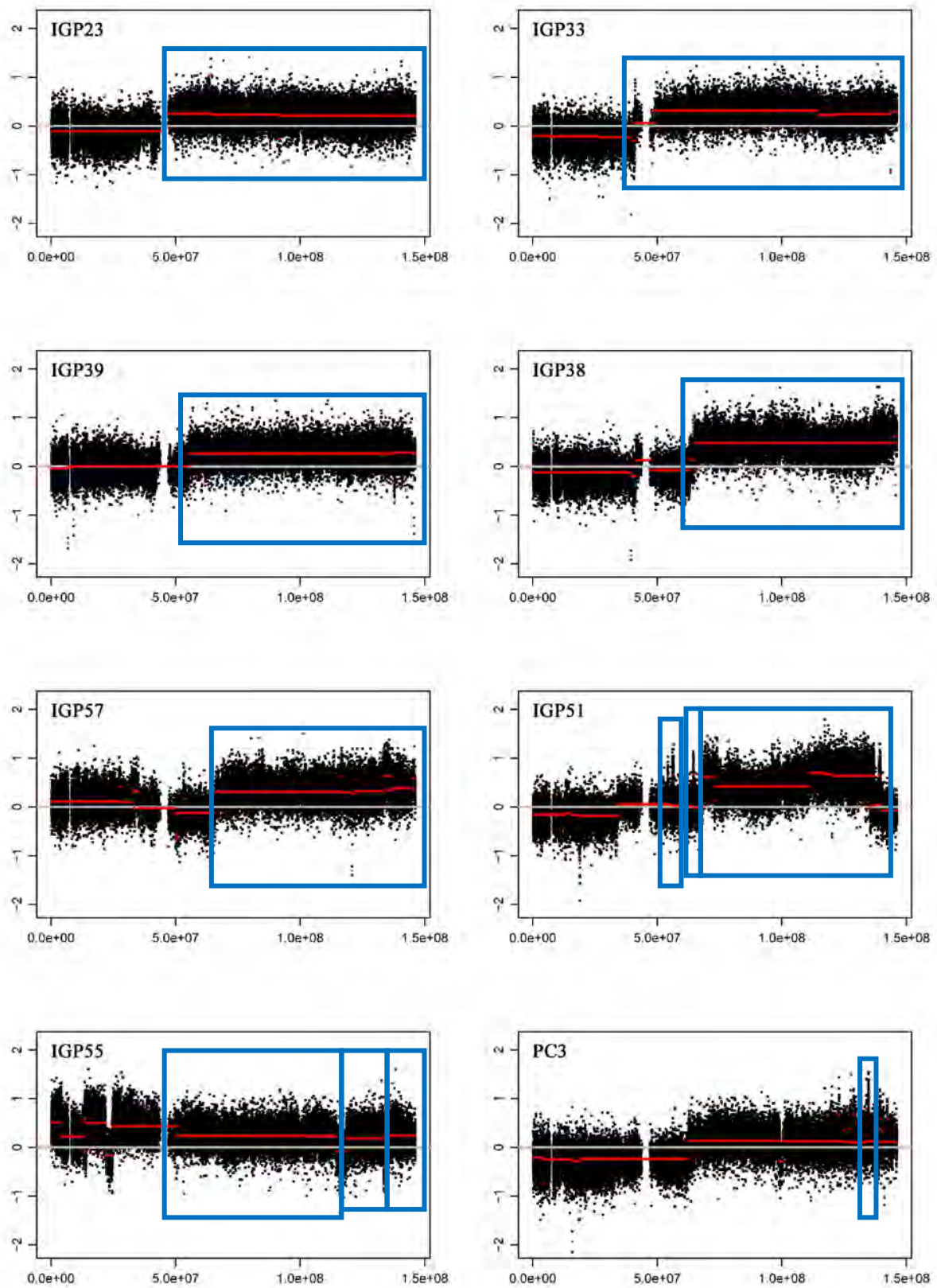


Abbildung 90: Kartierung der Zugewinne auf 8q. Vergrößerung siehe Abbildung 91

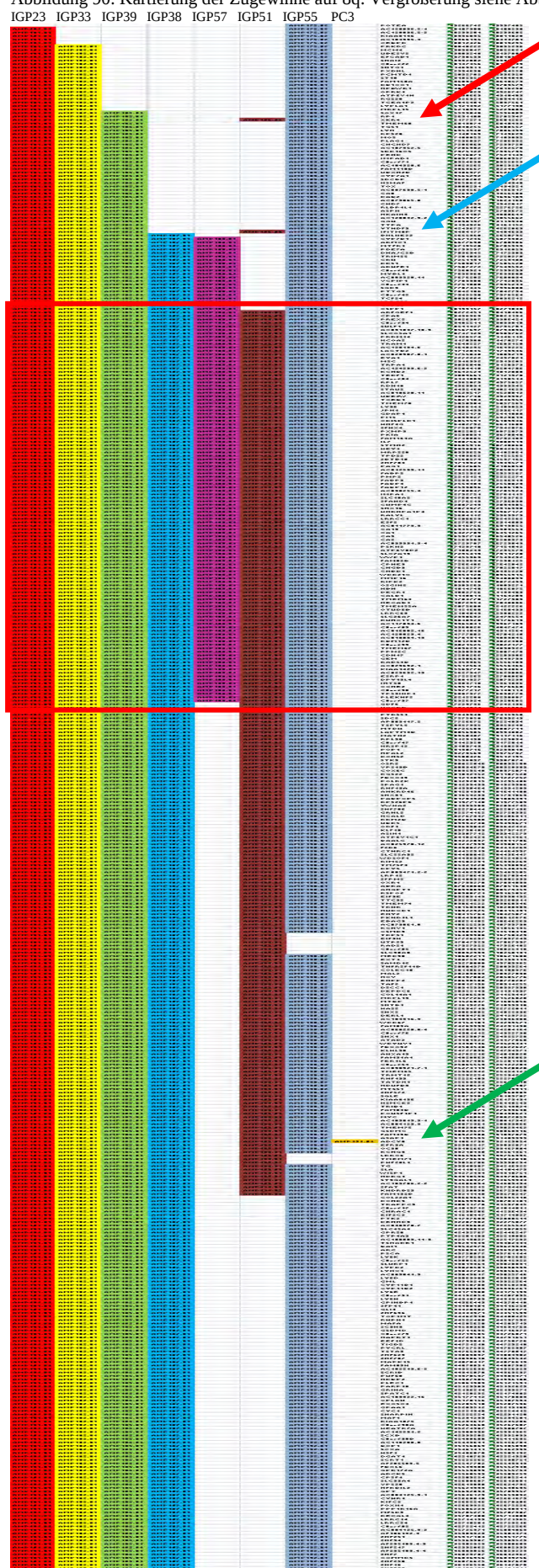


Abbildung 91: Vergrößerung: Kartierung der Zugewinne auf 8q

IGP23	IGP33	IGP39	IGP38	IGP57	IGP51	IGP55			
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CSPP1	68139157	66271048
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	ARFGEF1	68272451	66418466
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CPA6	68436363	66621134
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PREX2	63026307	63006451
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	C8orf34	63405511	63693810
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	SULF1	70541427	70735701
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC091047.10-3	70567637	70734836
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	SLC05A1	70747129	70909762
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PRDM14	71126574	71146116
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	NCOA2	71178380	71187574
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TRAM1	71648227	71683158
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC120194.6	71648235	71649225
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	LACTB2	71172045	71143346
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC020387.8-1	71755848	71603210
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	EYA1	72272222	72437021
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	MSC	72316332	72319285
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TRPA1	73036040	73150373
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC124293.6-2	73504410	73504706
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	KCNB2	73642524	74012880
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TERF1	74083661	74121378
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	C8orf84	74141803	74193514
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	RPL7	74365073	74375857
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	RDH10	74368931	74393945
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	STAU2	74435160	74821629
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC018620.11	74523517	74528012
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	UBE2W	74867748	74923937
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TCEB1	75021184	75046359
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TMEM70	75050384	75057565
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	LY36	75066141	75103859
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	JPH1	75309433	75396117
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	GDAP1	75425173	75441888
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PI5	75839327	75929819
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CRISPLD1	76059531	76109346
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	HNF4G	76482732	76641600
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	ZFXH4	77756078	77942076
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PXMP3	78055051	78075079
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PKIA	79530891	79678040
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	FAM164A	79740885	79792489
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	IL7	79807564	79860313
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	STMN2	80685316	80740868
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	HEY1	80838801	80842653
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	MRPS28	80933653	81105061
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TPD52	81103662	81155565
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	ZBTB10	81560574	81597165
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	ZNF704	81713324	81943571
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PAG1	82042605	82186858
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC012533.11	82045082	82050570
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	FABP5	82355326	82353567
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PMP2	82515121	82522274
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	FABP3	82533173	82536313
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	FABP4	82553484	82558023
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	FABP12	82599836	82606105
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC030255.4	82700847	82705324
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	IMPA1	82732751	82761115
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	SLC10A5	82768446	82767962
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	ZFAND1	82776513	82796090
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CHMP4C	82807243	82834305
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	SNX16	82874377	82916390
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	HNRNPA1P4	83366414	83367172
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	RALYL	85604112	85636379
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	LRRC1	86206629	86245562
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	E2F5	86276571	86314003
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC011773.9	86316755	86319855
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CA15	86345253	86363554
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CA1	86427709	86451265
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CA3	86537710	86548526
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CA2	86563383	86580973
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC039331.9-4	86753787	86753849
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	PSKH2	87129718	87151042
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	ATP6V0D2	87180249	87232573
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	SLCTA13	87235413	87311720
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	VWPI1	87455369	87549232
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	FAM82B	87553634	87590125
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CNP3E	87566186	87642842
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CNGB3	87655277	87682507
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CNBD1	87941840	88435220
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	WDR21C	88354128	88395315
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	MMP16	89118580	89408833
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	RIPK2	90633110	90872433
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	OSGIN2	90983269	91009271
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	NBN	91014740	91066075
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	DECR1	91082756	91133403
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	CALB1	91140014	91164283
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TMEM64	91170478	91277309
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	NECAB1	91872354	92040806
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TMEM55A	92075680	92122226
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	OTUD6B	92151600	92168439
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	LRRC63	92184049	92300522
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	SLC26A7	92330632	92479554
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	RUNX1T1	93040328	93176619
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC117834.6	93365041	93367189
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	C8orf83	93368026	94047474
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC016885.16	94311043	94311564
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC120053.4	94777082	94784210
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	AC010834.19	94781911	94809845
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	REM12B	94812309	94822400
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	C8orf33	94821525	94822177
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01	AMP187.01	AMP188.01	AMP183.01	AMP183.01	TMEM67	94836291	94898322
AMP181.01	AMP182.01	AMP185.01							

3.9 Chromosom 9

Deletionen

Chromosom 9p

Auf dem gesamten p-Arm des Chromosoms fanden sich Deletionen in nur 6 Prostatakarzinomen (Abbildung 92). In der folgenden Darstellung ist ein zusätzlicher Fall zu sehen, was daran liegt, dass der Fall TB1096 Schnellschnittgewebe aus demselben Karzinom ist, wie das Gewebe des Falls IGP39. Es ist hierbei auffällig, dass in beiden Fällen exakt die gleichen Gene als deletiert erkannt wurden, beide Fälle exakt den gleichen Startpunkt aufweisen und sich ihr Endpunkt um nicht einmal 7kb unterscheidet. Dies spricht für die Qualität der Ergebnisse der aCGH.

Bis auf eine Deletion (TB1023) waren alle Deletionen in Telomernähe. Trotzdem kam es nur zu kleinsten gemeinsam deletierten Bereichen mit maximal 3 gemeinsam deletierten Fällen. Diese sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Anmerkung: PC3 bildete mit IGP33 keinen überlappenden Bereich. Beide deletierten PTPRD nur zum Teil.

Tabelle 12: In kleinsten gemeinsam deletierten Bereichen auf 9p liegende Gene

Kleinsten Bereich	Bande	Größe	Deletierte Fälle	Enthaltene Gene	Rahmenfarbe in Abbildung 93
1	9p24	1,1Mb	IGP39/TB1096 IGP33 IGP40	DOCK8 KANK1 DMRT1 DMRT3 DMRT2	blau
2	9p24	283kb	IGP39/TB1096 IGP33 IGP40	GLIS3	rot
3	9p22	1,1Mb	IGP39/TB1096 TB1023	C9orf93 C9orf92 BNC2	grün

Abbildung 92: Kopiezahlprofile von Chromosom 9 mit 9p Deletionen

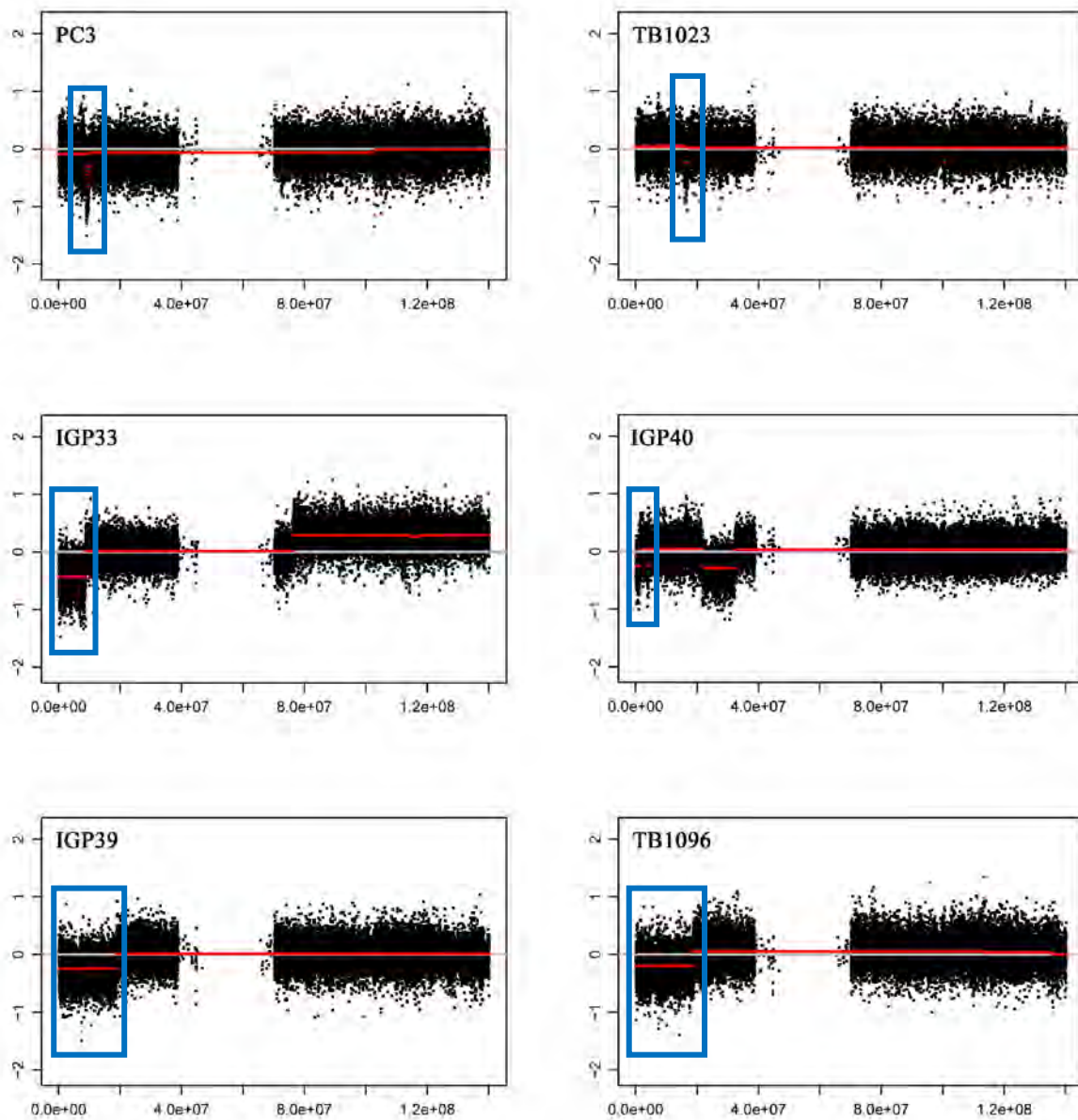


Abbildung 93: Kartierung der Deletionen auf 9p

PC3	TB1023	IGP33	IGP39	IGP40	TB1096		
					AL449043.16-2	10769	30682
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	FOXD4	105991
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	CBWD1	111039
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	C9orf56	202824
		DEL187.01	DEL189.01	DEL190.01	DEL195.01	DOCK8	263048
		DEL187.01	DEL189.01	DEL190.01	DEL195.01	KANK1	460291
		DEL187.01	DEL189.01	DEL190.01	DEL195.01	DMRT1	831690
		DEL187.01	DEL189.01	DEL190.01	DEL195.01	DMRT3	966964
		DEL187.01	DEL189.01	DEL190.01	DEL195.01	DMRT2	1040354
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	SMARCA2	2005342
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	VLDLR	2611793
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	KCNV2	2707526
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	KIAA0020	2794152
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	RFX3	3214649
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	AL365202.19.1	3442305
		DEL187.01	DEL189.01	DEL190.02	DEL195.01	GLIS3	3814128
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	SLC1A1	4480444
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	C9orf68	4578827
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	PPAPDC2	4652298
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	CDC37L1	4669559
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	AK3	4701158
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	RCL1	4782937
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	JAK2	4975245
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	IGHEP2	5103549
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	INSL6	5153793
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	INSL4	5221443
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	RLN2	5289868
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	RLN1	5324969
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	C9orf46	5347973
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	CD274	5440559
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	PDCD1LG2	5500579
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	KIAA1432	5619120
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	ERMP1	5774571
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	MLANA	5880908
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	KIAA2026	5909008
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	RANBP6	6001043
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	IL33	6231678
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	TPD52L3	6318375
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	UHRF2	6403151
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	GLDC	6522469
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	JMJD2C	6747654
		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	C9orf123	7786490
DEL1.08		DEL187.01	DEL189.01		DEL195.01	PTPRD	8304246
DEL1.08			DEL189.01		DEL195.01	RPS26P3	9080876
			DEL189.01		DEL195.01	TYRP1	12683435
			DEL189.01		DEL195.01	C9orf150	12765012
			DEL189.01		DEL195.01	MPDZ	13095703
			DEL189.01		DEL195.01	C9orf146	13917970
			DEL189.01		DEL195.01	NFIB	14071847
			DEL189.01		DEL195.01	AL159169.14	14545513
			DEL189.01		DEL195.01	ZDHHC21	14607036
			DEL189.01		DEL195.01	CER1	14709731
			DEL189.01		DEL195.01	FREM1	14727150
			DEL189.01		DEL195.01	TTC39B	15161561
			DEL189.01		DEL195.01	SNAPC3	15412732
			DEL189.01		DEL195.01	PCP1	15454067
		DEL14.05	DEL189.01		DEL195.01	C9orf93	15543005
		DEL14.05	DEL189.01		DEL195.01	C9orf92	16193933
		DEL14.05	DEL189.01		DEL195.01	BNC2	16399501
			DEL189.01		DEL195.01	CNTLN	17124980
			DEL189.01		DEL195.01	SH3GL2	17569194
			DEL189.01		DEL195.01	ADAMTSL1	18464098
					FAM154A	18917890	19023251

Chromosom 9q

Auf dem gesamten q-Arm von Chromosom 9 kam es insgesamt zu Deletionen in nur 9 Prostatakarzinomen. Diese waren über den gesamten q-Arm verteilt. Maximal waren 2 Fälle gemeinsam deletiert, so dass hier nicht von umschriebenen kleinsten gemeinsamen Bereichen die Rede sein kann.

Zugewinne

Chromosom 9p

Auf dem p-Arm fanden sich Zugewinne nur in einer Lebermetastase und einer Zelllinie. Der Zugewinn in der Lebermetastase betraf fast den gesamten p-Arm, so dass mitunter maximal 2 Fälle gemeinsam zugewonnen waren. Umschriebene gemeinsam zugewonnene Bereiche fanden sich nicht.

Chromosom 9q

Auf dem q-Arm fanden sich Zugewinne in 3 Prostatakarzinomen. Diese bildeten 2 kleinste gemeinsam zugewonnene Bereiche.

9q22-9q31

Der erste kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich befand sich auf den Banden 9q22-9q31, wurde durch den kleinsten Zugewinn (IGP57, 3,1Mb) definiert und beinhaltete 22 Gene (Abbildung 95). Der längste Zugewinn und der mittelgroße Zugewinn waren identisch mit denen des zweiten kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereichs und umfassten 63,7Mb (IGP33) und 20,8Mb (IGP38) (Abbildung 94).

Abbildung 94: Kopiezahlprofile von Chromosom 9 mit 9q22-31 Zugewinnen

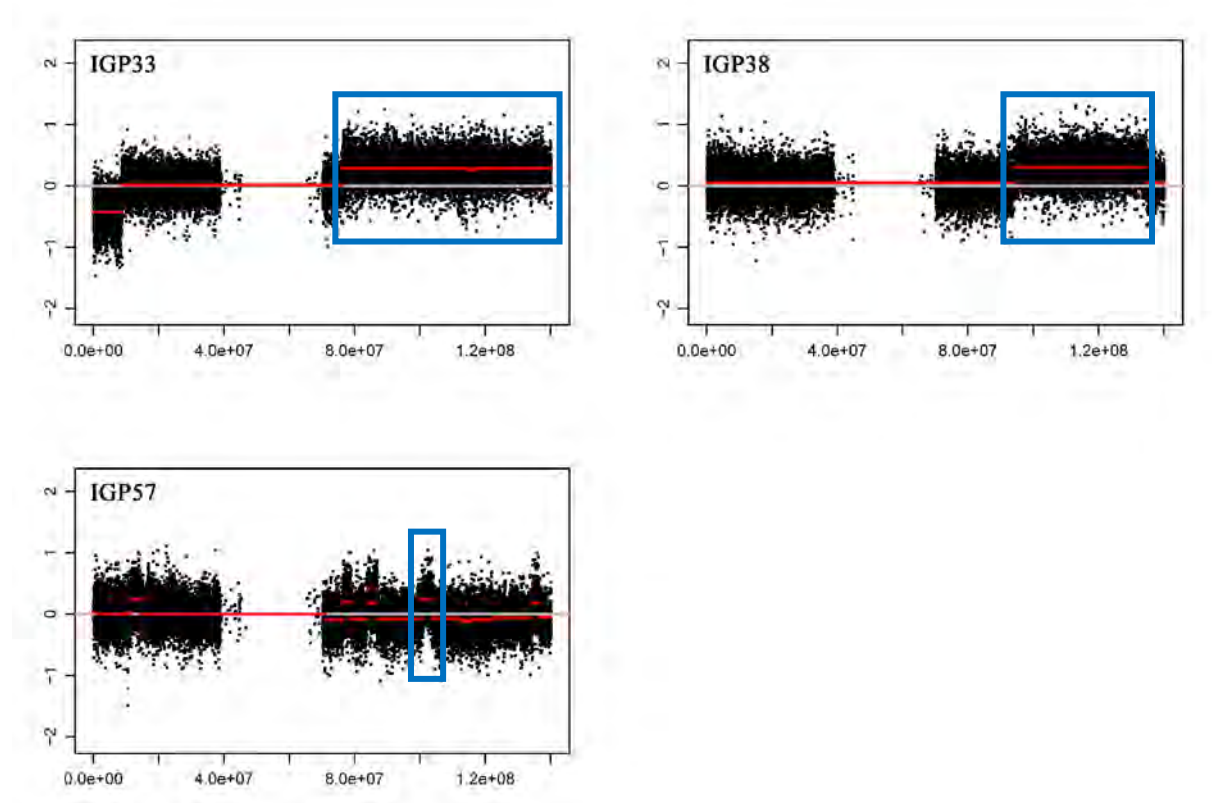


Abbildung 95: Kartierung der Zugewinne auf 9q22-31

IGP33			IGP38		IGP57			
AMP198.01			AMP200.01			CORO2A	99926299	99994743
AMP198.01			AMP200.01			TBC1D2	100001132	100057736
AMP198.01			AMP200.01			GABBR2	100000107	100511300
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		ANKS6	100534099	100599068
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		GALNT12	100609802	100652163
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		COL15A1	100745959	100872889
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		TGFBR1	100907233	100956295
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		ALG2	101018529	101024067
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		SEC61B	101024380	101032715
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		NR4A3	101623958	101668994
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		STX17	101708793	101770776
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		ERP44	101781293	101901151
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		INVS	101901332	102103247
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		TEX10	102104193	102154996
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		C9orf30	102229380	102379733
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		MURC	102380157	102389992
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		PPAPR3	102830852	103127238
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		BAAT	103162890	103173578
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		MRPL50	103192070	103200717
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		ZNF189	103200976	103212763
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		ALDOB	103222681	103237926
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		C9orf125	103275274	103335551
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		RNF20	103335954	103365447
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		GRIN3A	103371456	103540683
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		PPP3R2	103393718	103397104
AMP198.01			AMP200.01	AMP201.01		C9orf107	104321715	104450000
AMP198.01			AMP200.01			CYLC2	104791360	104820588
AMP198.01			AMP200.01			SMC2	105896362	105943519

9q34

Der zweite kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich lag auf der Bande 9q34 und wurde von den gleichen Fällen gebildet (Abbildung 96). Der Zugewinn in IGP57 war hier 2Mb groß. Zusammen mit dem Zugewinn in IGP38 definierte dieser Zugewinn den kleinsten gemeinsam zugewonnen Bereich. Dieser erstreckte sich über 314kb und beinhaltete 5 Gene (Abbildung 97).

Abbildung 96: Kopiezahlprofile von Chromosom 9 mit 9q34 Zugewinnen

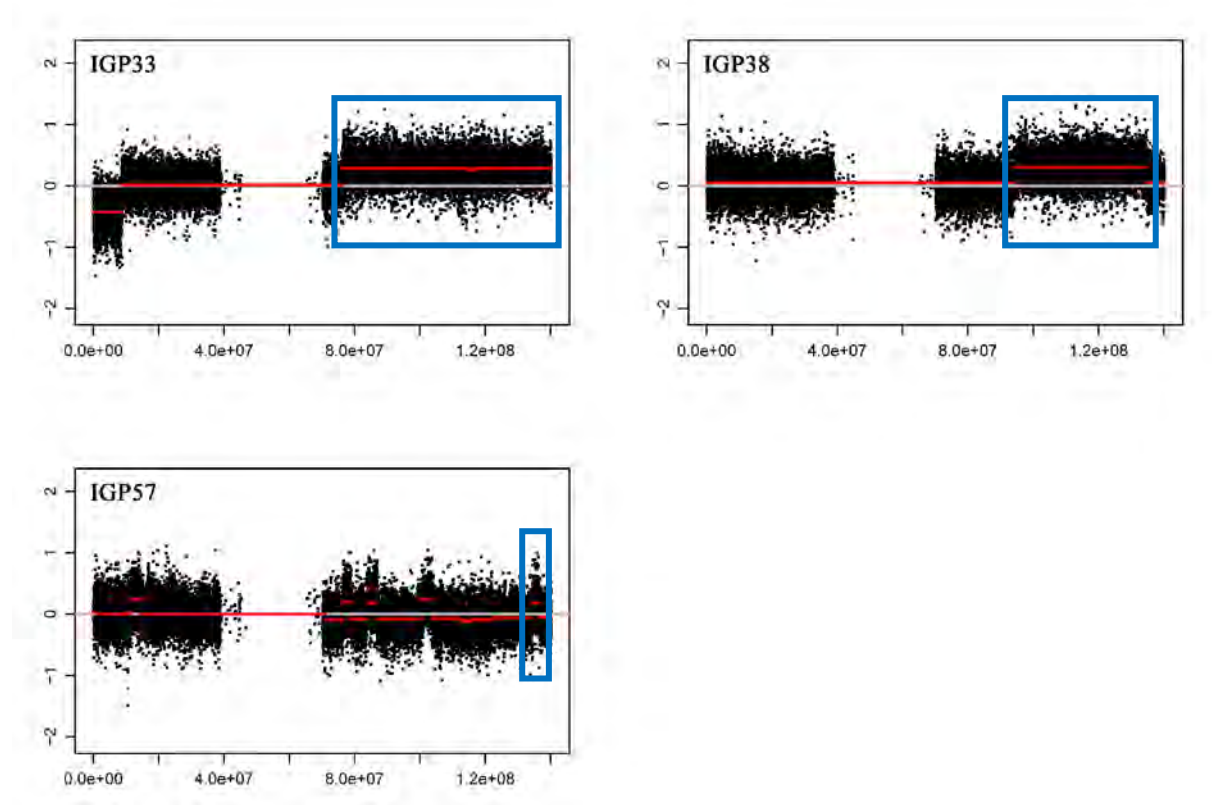


Abbildung 97: Kartierung der Zugewinne auf 9q34

IGP33			IGP38			IGP57		
AMP198.01			AMP200.01			SETX	134126648	134220193
AMP198.01			AMP200.01			TTF1	134240756	134272042
AMP198.01			AMP200.01			C9orf171	134275251	134438527
AMP198.01			AMP200.01			DARPD1	134447811	134455401
AMP198.01			AMP200.01		AMP201.02	DDX31	134458205	134535609
AMP198.01			AMP200.01		AMP201.02	GTF3C4	134535549	134555292
AMP198.01			AMP200.01		AMP201.02	C9orf98	134590788	134744019
AMP198.01			AMP200.01		AMP201.02	C9orf9	134743571	134755239
AMP198.01			AMP200.01		AMP201.02	TSC1	134756557	134809841
AMP198.01					AMP201.02	GRH9	134810733	134836893
AMP198.01					AMP201.02	GTF3C5	134888454	134923709
AMP198.01					AMP201.02	CEL	134927201	134936972
AMP198.01					AMP201.02	RALGDS	134962928	135014542
AMP198.01					AMP201.02	GBGT1	135018161	135029127
AMP198.01					AMP201.02	OBP2B	135070488	135074451
AMP198.01					AMP201.02	LCN1L1	135090119	135093850
AMP198.01					AMP201.02	ABO	135120384	135140451
AMP198.01					AMP201.02	SURF6	135187390	135192868
AMP198.01					AMP201.02	MED22	135197577	135204793
AMP198.01					AMP201.02	RPL7A	135204890	135208102
AMP198.01					AMP201.02	SURF4	135206666	135232791
AMP198.01					AMP201.02	SURF1	135208487	135213182
AMP198.01					AMP201.02	SURF2	135213249	135217853
AMP198.01					AMP201.02	C9orf96	135233105	135261041
AMP198.01					AMP201.02	REXO4	135261009	135272985
AMP198.01					AMP201.02	ADAMTS13	135276941	135314329
AMP198.01					AMP201.02	C9orf7	135314952	135325706
AMP198.01					AMP201.02	SLC2A6	135326038	135334080
AMP198.01					AMP201.02	BX324209.11	135369579	135379787
AMP198.01					AMP201.02	ADAMTSL2	135387107	135430462
AMP198.01					AMP201.02	FAM163B	135433965	135435166
AMP198.01					AMP201.02	DBH	135491306	135514287
AMP198.01					AMP201.02	SARDH	135518507	135594863
AMP198.01					AMP201.02	VAV2	135616837	135847547
AMP198.01					AMP201.02	BRD3	135887784	135923478
AMP198.01					AMP201.02	WDR5	135991031	136014914
AMP198.01					AMP201.02	RXRA	136358137	136472250
AMP198.01						AL669970.10	136448929	136458831
AMP198.01						COL5A1	136673473	136876510
AMP198.01						C9orf104	136681052	136684510

3.10 Chromosom 10

Deletionen

Chromosom 10p

Auf Chromosom 10p fanden sich Deletionen in 13 Prostatakarzinomen. Eine Deletion (Fall 112) erstreckte sich über den gesamten Arm (44,6Mb, hinter dem Centromer auf q-Arm fortgesetzt), eine immerhin über 35,2Mb (TB1117).

Diese beiden Deletionen sind bei allen 5 nachfolgend beschriebenen Bereichen mitbetroffen.

TB1025

IGP32 IGP38 IGP39 IGP41 112 2674/08 2887/08 TB937 TB961 TB1117 IGP54 IGP55

148

10p15

Direkt am Telomer wiesen 5 Prostatakarzinome Deletionen auf. Die längste dieser Deletionen erstreckte sich, auch alle nachfolgend beschriebenen Bereiche betreffend, über 44,6Mb bis auf den q-Arm des Chromosoms (112). Die kürzeste Deletion erstreckte sich über 3,4Mb (IGP38) und definierte den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich, der 12 Gene beinhaltete (Abbildung 100).

Abbildung 99: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p15 Deletionen

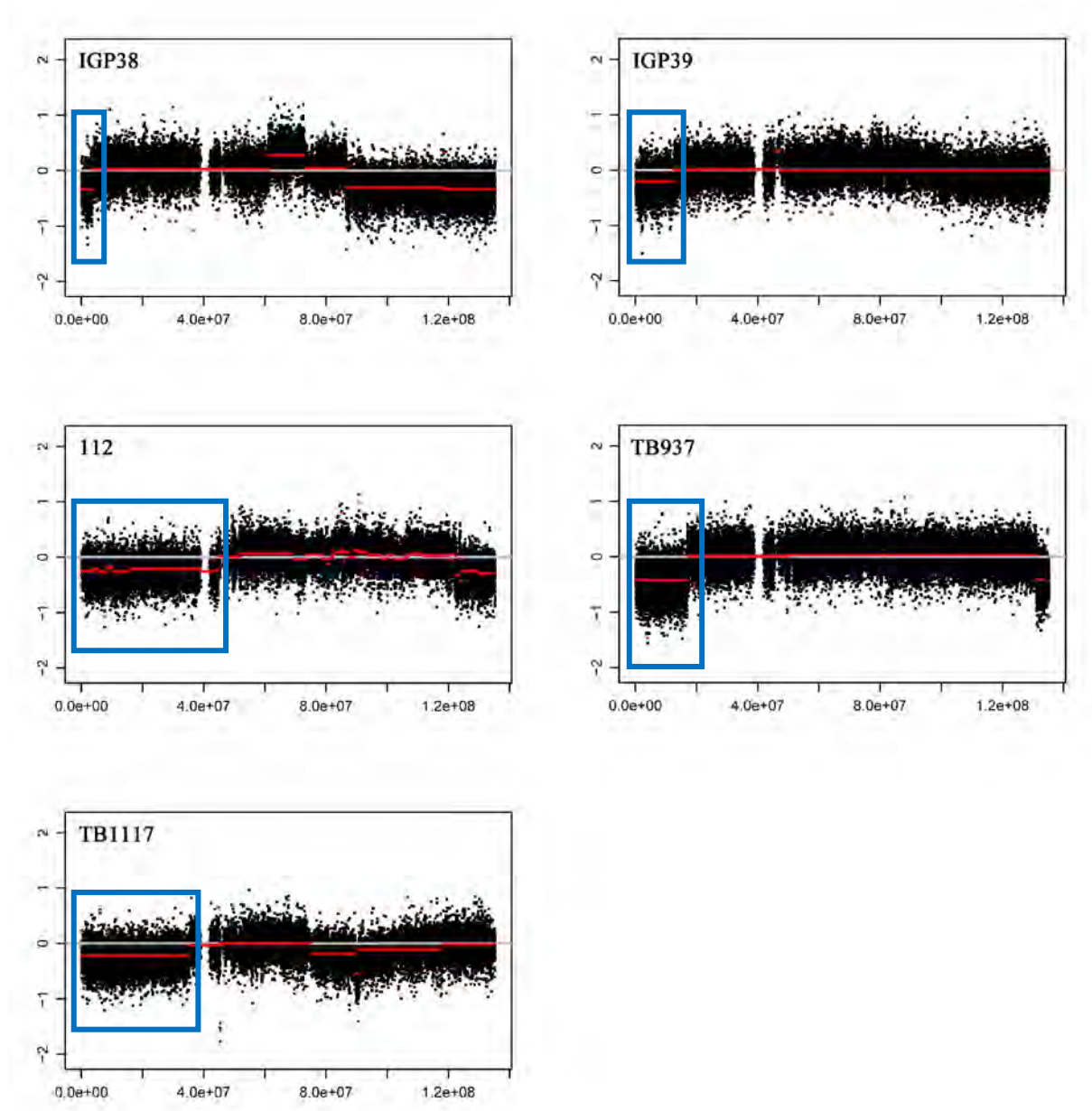


Abbildung 100: Kartierung der Deletionen auf 10p15

IGP38		IGP39		112		TB937		TB1117			
DEL137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	ZMYND11	170643	230577
DEL138.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	DIP2C	311432	725518
DEL137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	C10orf108	685888	639340
DEL137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	LARP5	845484	367440
DEL137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	AL359878.13-2	1007097	1024281
DEL137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	GTPBP4	1024343	1053688
TB137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	IDI2	1054847	1061739
TB137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	IDI1	1075366	1085061
KRQ57.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	WDR37	1085478	1168237
DEL133.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	ADARB2	1218073	1763670
DEL132.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	AL450386.17	1558340	1567868
DEL137.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	PFKP	3093740	3163762
DEL135.01	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	PITRM1	3163922	3205003
	DEL139.01			DEL204.01		DEL203.01		DEL211.01	COPEB	3811260	3811435

10p14

Auf der Bande 10p14 umschrieben 5 Prostatakarzinome einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich. Definiert wurde dieser von der kürzesten der 5 Deletionen in Fall 2887/08 (8,1Mb) (Abbildung 101). In diesem Bereich lagen 6 proteinkodierende Gene (Abbildung 102).

Abbildung 101: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p14 Deletionen

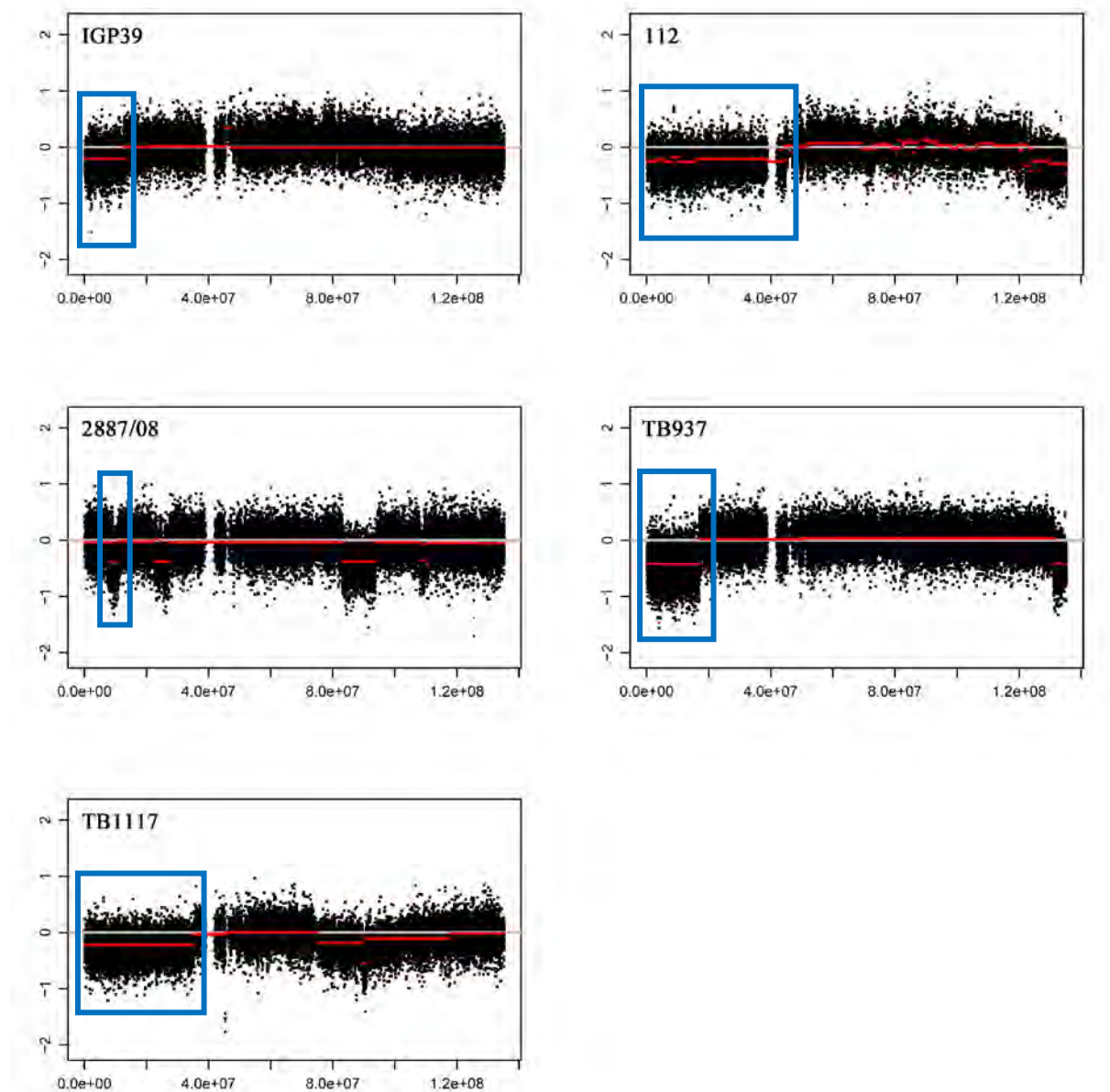


Abbildung 102: Kartierung der Deletionen auf 10p14

IGP39	112	2887/08	TB937	TB1117		
DEL193.01	DEL204.01		DEL203.01	DEL211.01	6FMETS	76414855
DEL193.01	DEL204.01	DEL207.01	DEL203.01	DEL211.01	PIIH5	7641641
DEL193.01	DEL204.01	DEL207.01	DEL203.01	DEL211.01	PIIH2	7785242
DEL193.01	DEL204.01	DEL207.01	DEL203.01	DEL211.01	KIN	7837373
DEL193.01	DEL204.01	DEL207.01	DEL203.01	DEL211.01	ATP5C1	7870039
DEL193.01	DEL204.01	DEL207.01	DEL203.01	DEL211.01	TAF3	7900507
DEL193.01	DEL204.01	DEL207.01	DEL203.01	DEL211.01	AL390234.19	8132419
DEL193.01	DEL204.01	DEL207.01	DEL203.01	DEL211.01	GATA3	8136673
DEL193.01	DEL204.01		DEL203.01	DEL211.01	COGDF2	8053533

10p13

Auf der Bande 10p13 umschrieben 5 Deletionen in 5 verschiedenen Prostatakarzinomen 2 kleinste gemeinsam deletierte Bereiche, die in je 4 Prostatakarzinomen gemeinsam deletiert waren (Abbildung 103). 3 größere Deletionen (112, TB937 und TB1117) waren hierbei in beiden kleinsten gemeinsamen Bereichen zu finden, während kleine Deletionen in IGP54 (156kb) und IGP55 (1,4Mb) jeweils die kleinsten gemeinsamen Bereiche unterschieden und definierten.

Im von IGP54 definierten kleinsten gemeinsam deletierten Bereich lag nur ein Gen, in dem von IGP55 definierten lagen 13 Gene (Abbildung 104).

Abbildung 103: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p13 Deletionen

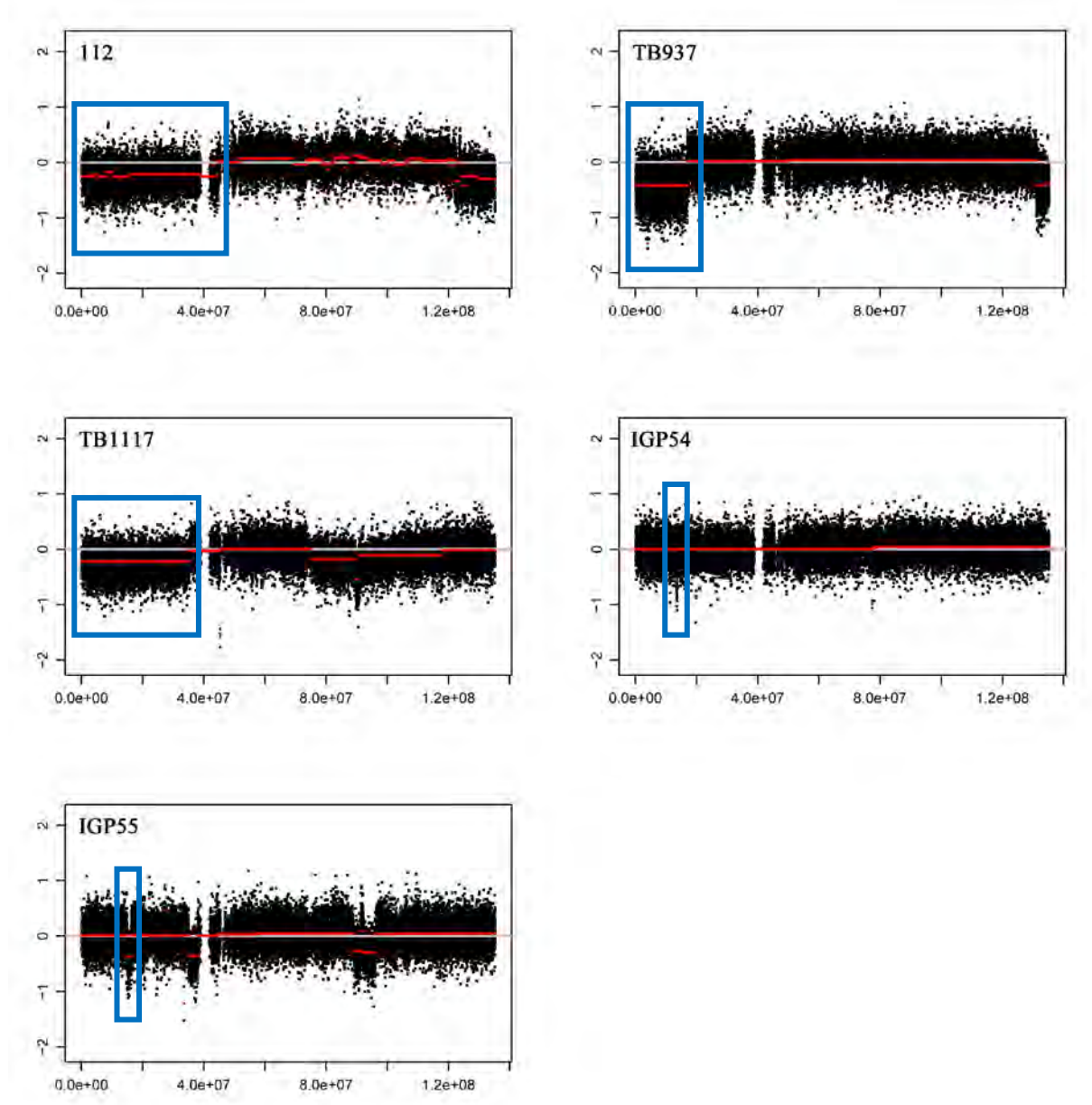


Abbildung 104: Kartierung der Deletionen auf 10p13

112	TB937	TB1117	IGP54	IGP55			
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		DEL101	13333433	13433233	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01	TB219.06	BEND7	13520507	13610533	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		FRPT10	13600343	13712813	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		FRMD4A	13725712	14412883	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		FAM107E	14333332	14333332	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		ARMETL1	14901255	14920580	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		HSPA14	14920231	14953744	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		SUV39H2	14960868	14966308	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		DCLRE1C	14981163	15036100	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		MEIG1	15041444	15054856	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		OLAH	15125332	15155857	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		ACBD7	15157481	15170781	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		NMT2	15172313	15250701	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		C10orf111	15177391	15179324	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		RPP38	15179185	15188135	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		FAM171A1	15233652	15453064	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		ITGA8	15539094	15801776	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		C10orf97	15860175	15942525	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		PTCHD3	16518370	16595710	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		C1QL3	16595748	16604010	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		RSU1	16672625	16839468	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		CUBN	16905971	17211822	
DEL204.01	DEL203.01	DEL211.01		TRDMT1	17224388	17283687	

10p12

Auf der Bande 10p12 fanden sich 3 verschiedene kleinste gemeinsam deletierte Bereiche. 2 kleinste gemeinsame Bereiche wurden durch Deletionen in denselben 4 Prostatakarzinomen definiert (IGP41, 112, 2887/08 und TB1117) und unterschieden sich nur durch einen sehr kurzen, nur ein Gen aussparenden Abschnitt in 2887/08, in dem keine Deletion gefunden wurde (Abbildung 105). Diese kleinsten gemeinsamen Bereiche erstreckten sich über 353kb und 1,8Mb. Sie beinhalteten 3 und 7 Gene (Abbildung 106).

Ebenfalls auf der Bande 10p12 fand sich ein weiterer kleinster gemeinsam deletierter Bereich, der in den langen Deletionen in 112 und TB1117 sowie in kleinen Deletionen in TB1025 und TB961 gemeinsam deletiert war. Die Deletion in TB961 war noch etwas kürzer als die in TB1025 und definierte den kleinsten gemeinsamen Bereich. Dieser erstreckt sich über nur 95kb und beinhaltet ein einziges Gen, PTCHD3 (Abbildung 106).

Abbildung 105: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p12 Deletionen

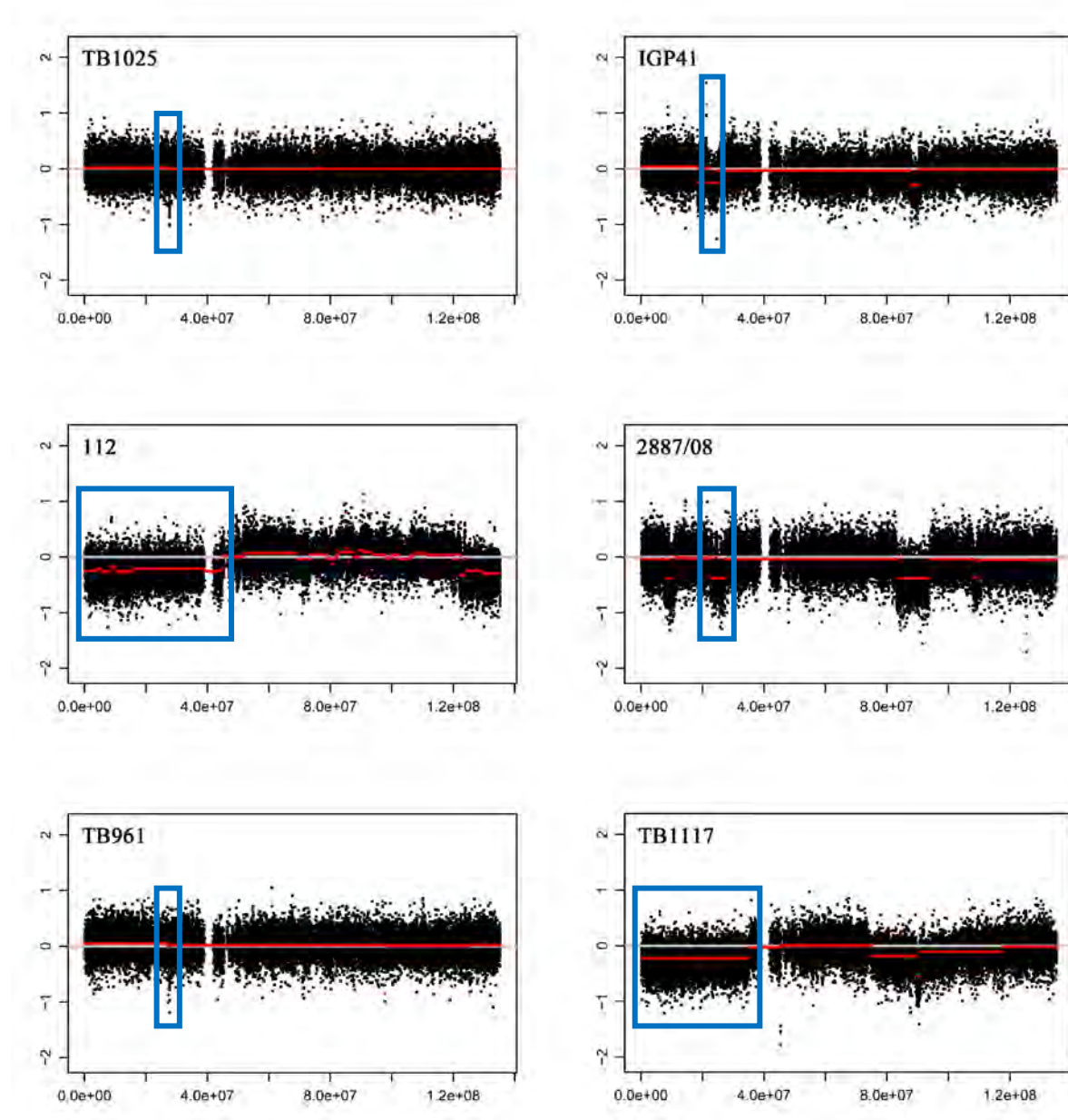


Abbildung 106: Kartierung der Deletionen auf 10p12

TB1025	IGP41	112	2887/08	TB961	TB1117			
		DEL204.01			DEL211.01	C10orf140	21844031	21854617
	DEL201.03	DEL204.01			DEL211.01	MLLT10	21863108	22072560
	DEL201.03	DEL204.01			DEL211.01	DNAJS1	22005184	22009391
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.03		DEL211.01	COMMD3	22645305	22649243
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.03		DEL211.01	BMH1	22650146	22660188
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.03		DEL211.01	SPAG6	22674405	22746531
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.03		DEL211.01	NP3KCA	23000772	23040500
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.04		DEL211.01	ARMC3	23256966	23366524
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.04		DEL211.01	MSRB2	23424433	23450948
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.04		DEL211.01	PTF1A	23521466	23523185
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.04		DEL211.01	C10orf115	23532751	23579616
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.04		DEL211.01	C10orf67	23536130	23673780
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.04		DEL211.01	OTUD1	23766204	23771103
	DEL201.03	DEL204.01	DEL207.03		DEL211.01	KIAA1217	24023681	24876778
		DEL204.01	DEL207.03		DEL211.01	ARRGAP21	24312551	25052550
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	PRTFDC1	25177560	25281533
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	C10orf63	25310323	25345091
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	THNSL1	25345514	25355537
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	GPR158	25504236	25531164
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	MYO3A	26263008	26541471
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	GAD2	26545242	26633493
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	APBB1IP	26767272	26836736
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	PDSS1	27026601	27075730
		DEL204.01	DEL207.05		DEL211.01	SSH3BP	27075528	27183965
		DEL204.01			DEL211.01	ANKRD26	27324005	27429433
		DEL204.01			DEL211.01	YME1L1	27433334	27483327
		DEL204.01			DEL211.01	MASTL	27484238	27515854
		DEL204.01			DEL211.01	ACBD3	27524143	27571003
DEL10.03		DEL204.01		DEL207.03	DEL211.01	PTCHD3	27727122	27743303
		DEL204.01			DEL211.01	PARD3	27800055	27800100

10p11

Auf der Bande 10p11 umschrieben 5 Deletionen einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich. Die kürzeste Deletion (IGP32) erstreckte sich über 1,9Mb (Abbildung 107). Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich wurde von IGP55 und TB1117 definiert und erstreckte sich über 229kb und beinhaltete nur ein Gen, PARD3 (Abbildung 108).

Abbildung 107: Kopiezahlprofil von Chromosom 10 mit 10p11 Deletionen

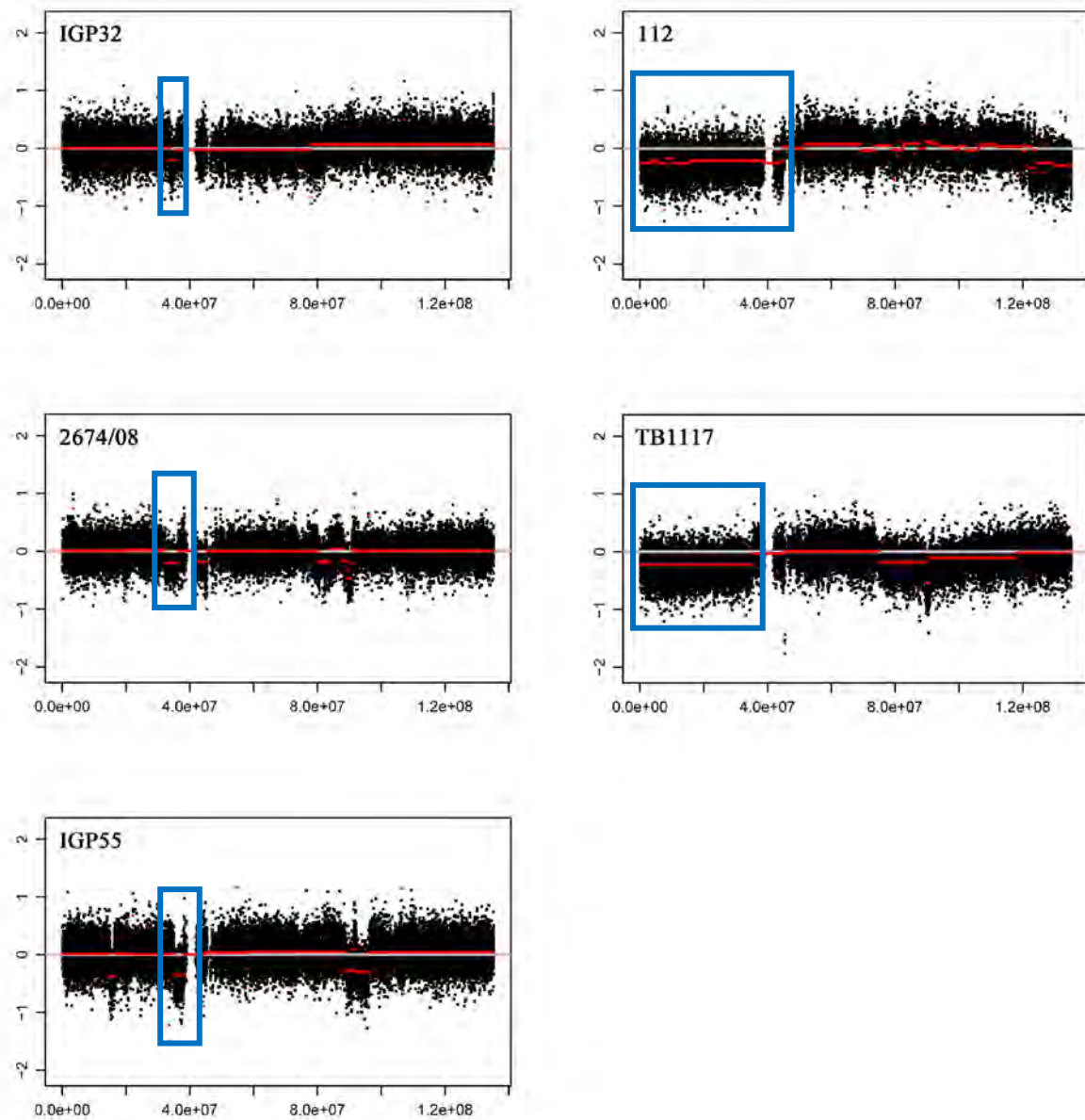


Abbildung 108: Kartierung der Deletionen auf 10p11

IGP32	112	2674/08	TB1117	IGP55
	DEL204.01		DEL211.01	AL117340.3-2 31631734 31632753
	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	ARHGAP12 32134371 32257776
	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	KIF5B 32340077 32385334
	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	EPC1 32536685 32707732
	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	CCDC7 32775047 32903498
	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	C10orf68 32836657 33211737
	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	ITGB1 33223326 33287204
	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	NRP1 33538433 33635133
DEL57.05	DEL204.01	DEL206.01	DEL211.01	PARD3 34438435 35144255
DEL57.05	DEL204.01	DEL206.01		COLE 35331433 35413376
DEL57.05	DEL204.01	DEL206.01		CREM 35455807 35541832
	DEL204.01	DEL206.01		CCNY 35575353 35300858
	DEL204.01	DEL206.01		GJD4 35934344 35937863
	DEL204.01	DEL206.01		AL121743.14 35936460 35937086
	DEL204.01	DEL206.01		FZD8 35967183 35970368
	DEL204.01			ANKRD30A 37454731 37561501
	DEL204.01			ZNF248 38131786 38186432

Chromosom 10q

10q23

Auf dem q-Arm von Chromosom 10 war nicht nur die reine Anzahl der deletierten Fälle sehr hoch, so fanden sich Deletionen in 20 verschiedenen Prostatakarzinomen, in einer Lebermetastase und in 3 der 5 Zelllinien. Vielmehr zentrierten sich auf der Bande 10q23 die Deletionen so auffällig wie sonst nie um einen kleinsten gemeinsamen Bereich, der nur 3 Gene beinhaltet: PTEN, C10orf59 und LIPJ. Dieser kleinste gemeinsame Bereich wurde von Deletionen in 13 Prostatakarzinomen und den Zelllinien PC3 und LNCaP umschrieben (Abbildung 110). In der nachfolgenden Beschreibung dieses Bereiches sind 16 Fälle zu sehen, was daran liegt, dass das Gewebe von einem Patienten doppelt analysiert wurde (IGP47 und TB1119, zur Auswertung wurde nur IGP47 herangezogen). Auch wenn die Deletionen in beiden Fällen eine unterschiedliche Länge aufweisen, sieht man sehr deutlich, dass in dem als länger ausgewerteten Fall TB1119 genau an der Stelle ein auffälliger Peak auftritt, an der auch bei IGP47 der Peak erkannt wurde. Die leichte Diskrepanz kann durch experimentelle Varianzen und den verwendeten Algorithmus zur Rauschunterdrückung erklärt werden. So kann eine geringfügig unterschiedliche Hybridisierungseffizienz in den beiden Experimenten dazu geführt haben, dass schwächere Deletion durch unseren speziellen Algorithmus als nicht signifikant bewertet wurden. Der zentrale Bereich starker Deletion (in dem auch das Zielgen der Deletion zu erwarten ist) wurde jedoch in beiden Experimenten sicher erkannt. Diese Stelle fiel exakt auf die 3 zentralen Gene des kleinsten gemeinsamen Bereiches sowie ein weiteres Gen. Alternativ wäre es auch möglich, dass die Ausdehnung der Deletion in den beiden untersuchten Tumorarealen nicht exakt identisch war.

Auch in den anderen Deletionen fielen viele kleine, aber sehr deutliche Peaks auf (in Abbildung 110 bei vollständiger Deletion eines Gens rot, bei Teildeletion gelb markiert), die in ihrem kleinsten gemeinsamen Bereich nur das wahrscheinliche Zielgen der Deletionen in diesem Bereich deletierten: PTEN. Dieses Gen ist in einer großen Anzahl von verschiedenen Tumoren mit einer hohen Frequenz als mutiert erkannt worden. Es kodiert für eine Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat 3-Phosphatase. Es senkt somit intrazelluläre Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat- Level und wirkt als Tumorsuppressor, indem es den AKT/PKB Signalweg negativ reguliert (140).

Die kürzeste Deletion im kleinsten gemeinsamen Bereich umfasste 841kb (IGP47), die längste 46,4Mb (IGP25). Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich erstreckte sich über 794kb.

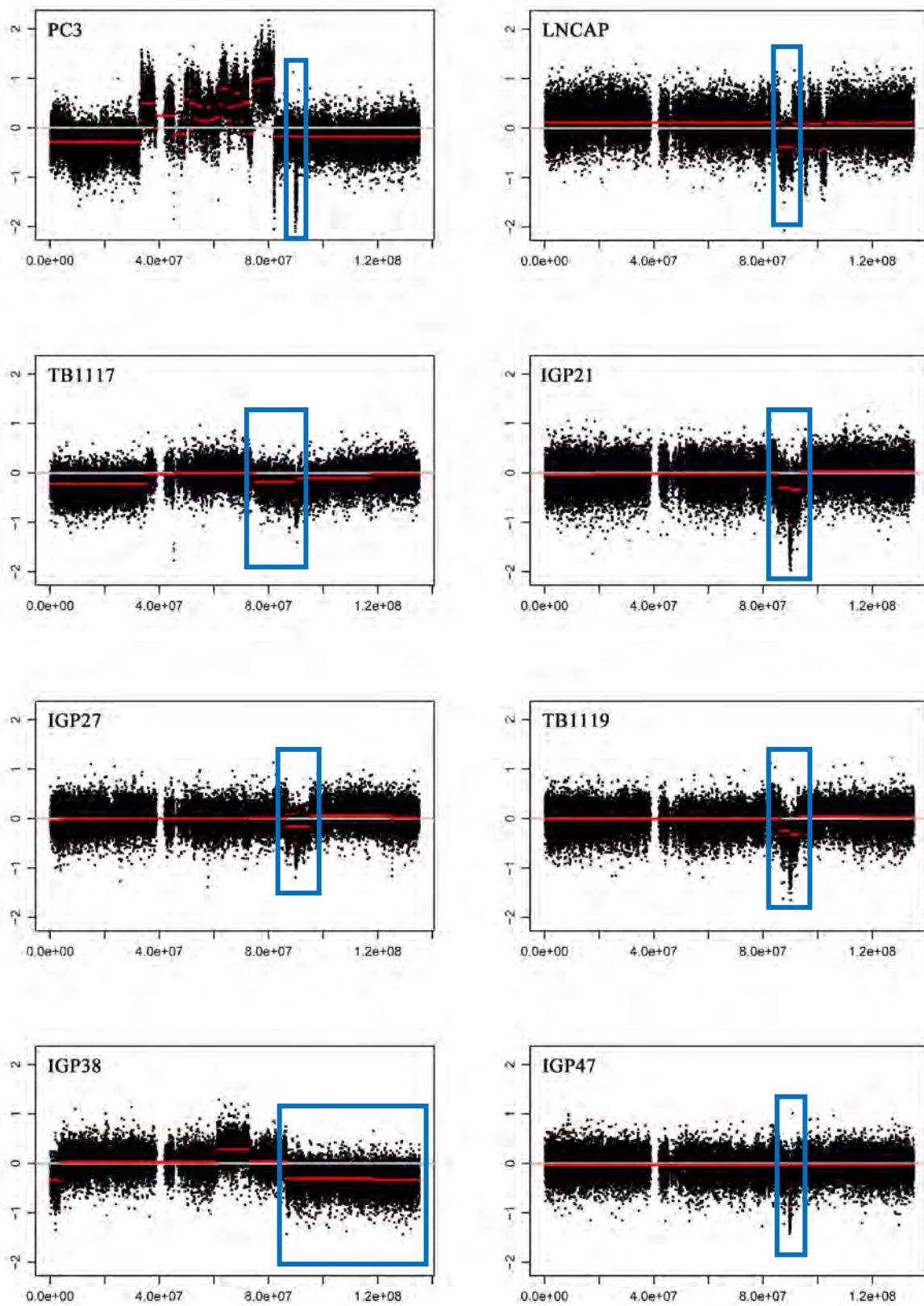
Aufgrund der Brisanz dieses Bereiches wurde hier zusätzlich eine Heatmap-Darstellung erstellt (Abbildung 111 und Abbildung 112). Diese konnte die aus den Kopiezahlprofilen und der Kartierung der Aberrationen gewonnenen Ergebnisse bestätigen.

Besonders interessant waren hier zwei Beobachtungen: Bei der Auswertung der Kopiezahlprofile des Falles 2170/08 war bereits aufgefallen, dass zusätzlich zu dem vom Algorithmus erkannten, vermutlich homozygoten Peak (der auch in der Heatmap als wahrscheinlich homozygot auffällig geworden ist) ein größerer Bereich mit einer niedrigeren Amplitude, vor allem centromerisch dieses Peaks, deletiert zu sein schien (Abbildung 109). Dieser war jedoch vom Algorithmus nicht erkannt worden. In der Heatmap war nun deutlich erkennbar, dass dieser Bereich tatsächlich, vermutlich heterozygot, deletiert vorlag.

Des Weiteren fiel auf, dass die Fälle IGP47 und TB1119 (s.o.), die sich in der Kartierung (Abbildung 110) als so unterschiedlich darstellten, auf der Heatmap sehr ähnlich aussahen, was für die Qualität der Array-CHG spricht.

Die Deletionen, die schon in den Kopiezahlprofilen als vermutlich homozygot imponierten, wurden in der Heatmap als derartig bestätigt. Es handelte sich hierbei um Deletionen in den Fällen PC3, IGP21, TB1119 bzw. IGP47, 2170/08 und LiverMeta.

Abbildung 109: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10q23 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



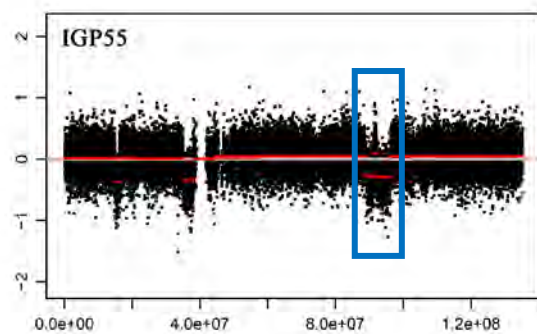
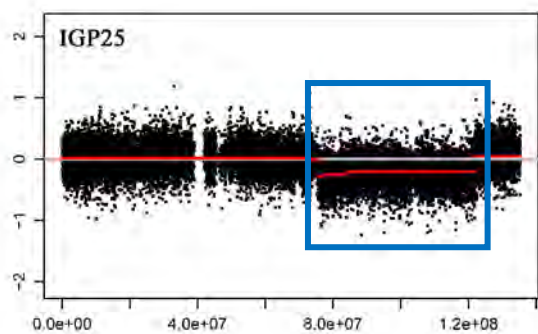
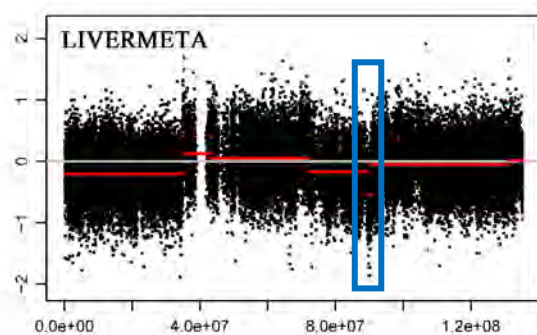
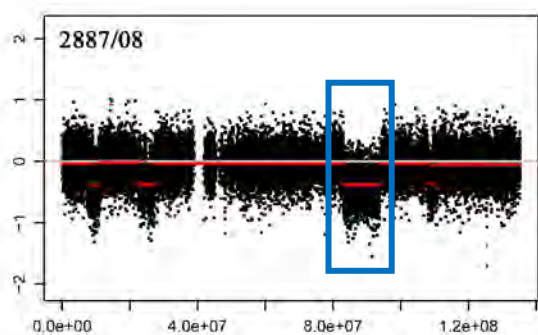
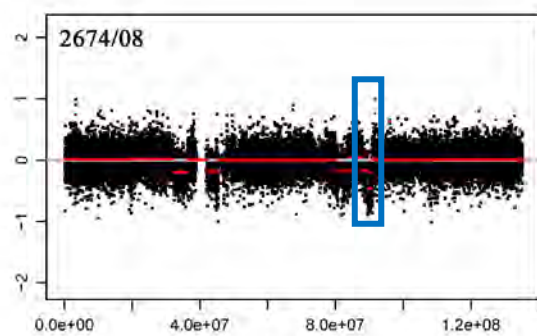
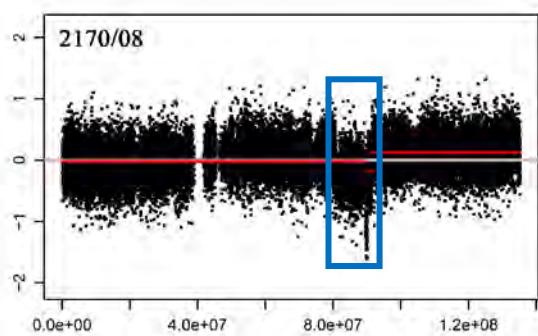
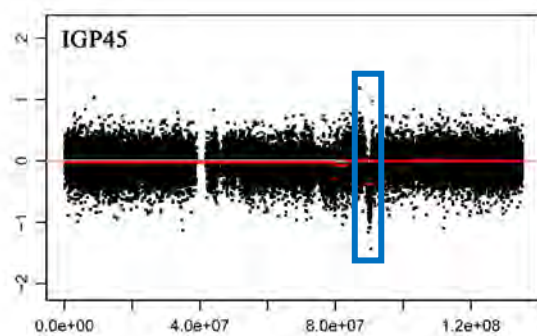
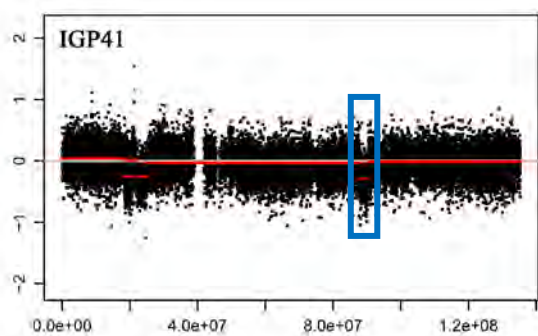


Abbildung 110: Kartierung der Deletionen auf 10q23

PC3	LNCaP	TB1117	IGP21	IGP27	TB1119	IGP38	IGP47	IGP41	IGP45	2170/08	2674/08	2887/08	LiverM	IGP25	IGP55			
		DEL20.01												DEL212.01		RP324	73463590	73470477
		DEL20.01												DEL212.01		ZMIZ1	50439738	50746202
		DEL20.01									DEL206.03			DEL212.01		PIIF	50771226	50785087
		DEL20.01												DEL212.01		ZCCHC24	50812091	50875389
		DEL20.01												DEL212.01		SFTP2	50935626	50939069
		DEL20.01												DEL212.01		SFTP1	51040701	51045203
		DEL20.01												DEL212.01		FAM22B	51133041	51144443
		DEL20.01												DEL212.01		SFTP2B	51305571	51310114
		DEL20.01												DEL212.01		SFTP1B	51360647	51363321
		DEL20.01												DEL212.01		FAM22C	51453188	51462701
		DEL20.01												DEL212.01		AL135925.10	51531034	51600608
		DEL20.01												DEL212.01		AL136662.8-2	51654634	51700761
		DEL20.01												DEL212.01		AL136662.8-3	51670063	51672771
		DEL20.01												DEL212.01		SFTPD	51687478	51698841
		DEL20.01												DEL212.01		RP11-363J216	51828401	51842286
		DEL20.01												DEL212.01		PLAC3	51881451	51895906
		DEL20.01												DEL212.01		ANXA11	51900625	51955415
		DEL20.01												DEL212.01		AL359135.24-2	52000361	52003357
		DEL20.01												DEL212.01		MAT14	52021557	52033414
		DEL20.01												DEL212.01		DYDC1	52085844	52106489
		DEL20.01												DEL212.01		DYDC2	52094481	52117803
		DEL20.01												DEL212.01		C10orf57	52157585	52162733
		DEL20.01												DEL212.01		TSPAN14	52204001	52270584
		DEL20.01												DEL212.01		SH2D4B	52287658	52356236
		DEL20.01												DEL212.01		NRG3	52624786	52756915
		DEL20.01												DEL212.01		GHTM	52838165	53003291
		DEL20.01												DEL212.01		C10orf99	53232354	53303291
		DEL20.01												DEL212.01		PCDH21	53344386	53369354
		DEL20.01												DEL212.01		LRRCC2	53370221	53375264
		DEL20.01												DEL212.01		LRRCC2	53381256	53391197
		DEL20.01												DEL212.01		RGR	53534783	53600365
		DEL20.01												DEL212.01		KIAA1128	56078322	56286256
		DEL20.01												DEL212.01		GRID1	57343292	57616129
		DEL20.01												DEL212.01		WAPAL	58184393	58271552
		DEL20.01												DEL212.01		OPN4	58404294	58416192
		DEL20.01												DEL212.01		LDB3	58416350	58485802
		DEL20.01												DEL212.01		BMFR1A	58506376	58674325
		DEL20.01												DEL212.01		MMRN2	58685576	58707352
		DEL20.01												DEL212.01		SNCG	58708351	58712395
		DEL20.01												DEL212.01		C10orf116	58718168	58720646
		DEL20.01												DEL212.01		AL136382.11-2	58743163	58774465
		DEL20.01												DEL212.01		AGAP11	58751319	58759929
		DEL20.01												DEL212.01		FAM25A	58770044	58774465
		DEL20.01												DEL212.01		GLUD1	58800227	58844603
		DEL20.01												DEL212.01		FAM35A	58844333	58941200
		DEL20.01												DEL212.01		FAM22A	58975195	58984892
		DEL20.01												DEL212.01		FAM22D	59074035	59117103
		DEL20.01												DEL212.01		MINPP1	59254631	59303124
		DEL20.01												DEL212.01		PAP32	59409456	59437440
		DEL20.01												DEL212.01		LEPCL1	59428274	59435883
		DEL20.01												DEL212.01		PTEN	59613175	59718511
		DEL20.01												DEL212.01		C10orf53	59002361	59332327
		DEL20.01												DEL212.01		LIP1	59336439	59356712
		DEL20.01												DEL212.01		LIP2	59428274	59435883
		DEL20.01												DEL212.01		LIPK	59474281	59505253
		DEL20.01												DEL212.01		LIPN	59511137	59527973
		DEL20.01												DEL212.01		LIPM	59525467	59570238
		DEL20.01												DEL212.01		ANKRD22	59559641	59607112
		DEL20.01												DEL212.01		STAMBPL1	59629395	59723050
		DEL20.01												DEL212.01		AL157394.15	59682421	59689371
		DEL20.01												DEL212.01		ACTA2	59684414	59702509
		DEL20.01												DEL212.01		FAS	59733206	59765521
		DEL20.01												DEL212.01		CH25H	59935366	59957051
		DEL20.01												DEL212.01		LIPA	59963306	60164294
		DEL20.01												DEL212.01		IFT2	60156192	60159013
		DEL20.01												DEL212.01		IFT3	60177811	60190266
		DEL20.01												DEL212.01		IFT1L	60172793	60184933
		DEL20.01												DEL212.01		IFT1	60182302	60193722
		DEL20.01												DEL212.01		IFT5	60184419	60197033
		DEL20.01												DEL212.01		SLC16A12	60190036	60285293
		DEL20.01												DEL212.01		PANK1	60332726	60335195
		DEL20.01												DEL212.01		KIF20B	60451347	60524680
		DEL20.01												DEL212.01		HTR7	60490558	60607651
		DEL20.01												DEL212.01		RPP30	60621689	60655738
		DEL20.01												DEL212.01		ANKRD1	60661837	60767102
		DEL20.01												DEL212.01		PCGF5	60712755	60734000
		DEL20.01												DEL212.01		HECTD2	60760082	60764566
		DEL20.01												DEL212.01		PPP1R3C	60778183	60782838
		DEL20.01												DEL212.01		TNKS2	60784804	60785012
		DEL20.01												DEL212.01		SRP91	60755783	60757233
		DEL20.01												DEL212.01		FGFBP3	60765626	60769220
		DEL20.01												DEL212.01		BTAF1	60767376	60780058
		DEL20.01												DEL212.01		CPEB3	60779379	60804824
		DEL20.01												DEL212.01		MARCH5	60804900	60810301
		DEL20.01												DEL212.01		IDE	60803580	60833832
		DEL20.01												DEL212.01		KIF11	60842971	608405130
		DEL20.01												DEL212.01		HHEX	60843961	608445386
		DEL20.01												DEL212.01		EXOC6	60844450	60809241
		DEL20.01												DEL212.01		CYP26C1	60810555	60819283
		DEL20.01												DEL212.01		CYP26A1	60823222	60827637
		DEL20.01												DEL212.01		MYOF	60505177	60523064
		DEL20.01												DEL212.01		CEP55	60524579	605278837
		DEL20.01												DEL212.01		GPR120	60536412	60537356
		DEL20.01												DEL212.01		RBP4	60534134	605351491
		DEL20.01												DEL212.01		PDE6C	60536235	605415417
		DEL20.01												DEL212.01		C10orf4	605418319	605452319
		DEL20.01												DEL212.01		LGI1	605507632	605547904
		DEL20.01												DEL212.01		TMEM20	60543720	60552480
		DEL20.01												DEL212.01		PIPSL	60707338	60711287
		DEL20.01												DEL212.01		PLCE1	60743736	607878139
		DEL20.01												DEL212.01		NOC3L	60682979	60612673
		DEL20.01												DEL212.01		TBC1D12	60521716	60628679
</																		

Abbildung 111: 10q23: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): PC3, LNCaP, TB1117, IGP21, IGP27, TB1119, IGP38, IGP47

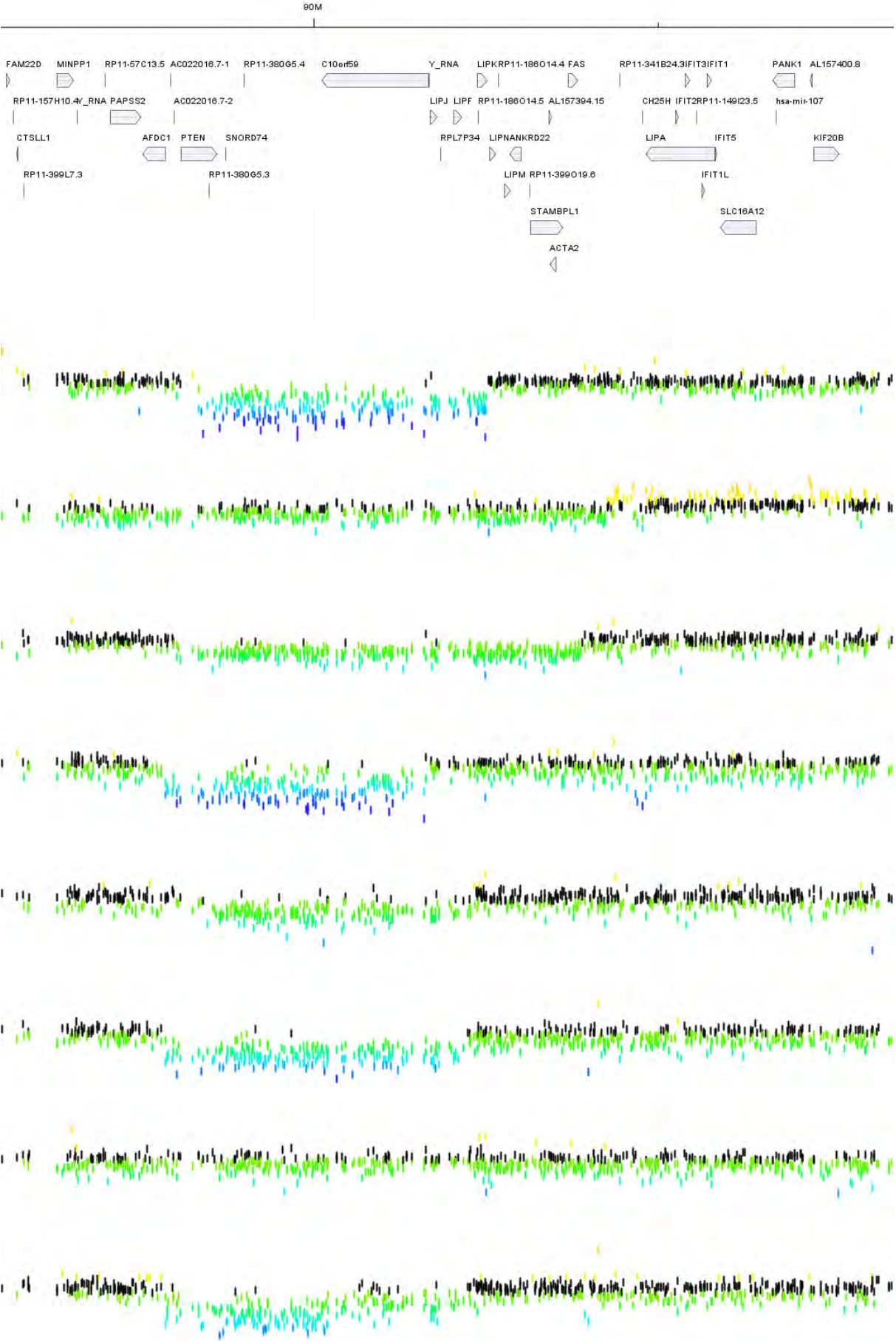
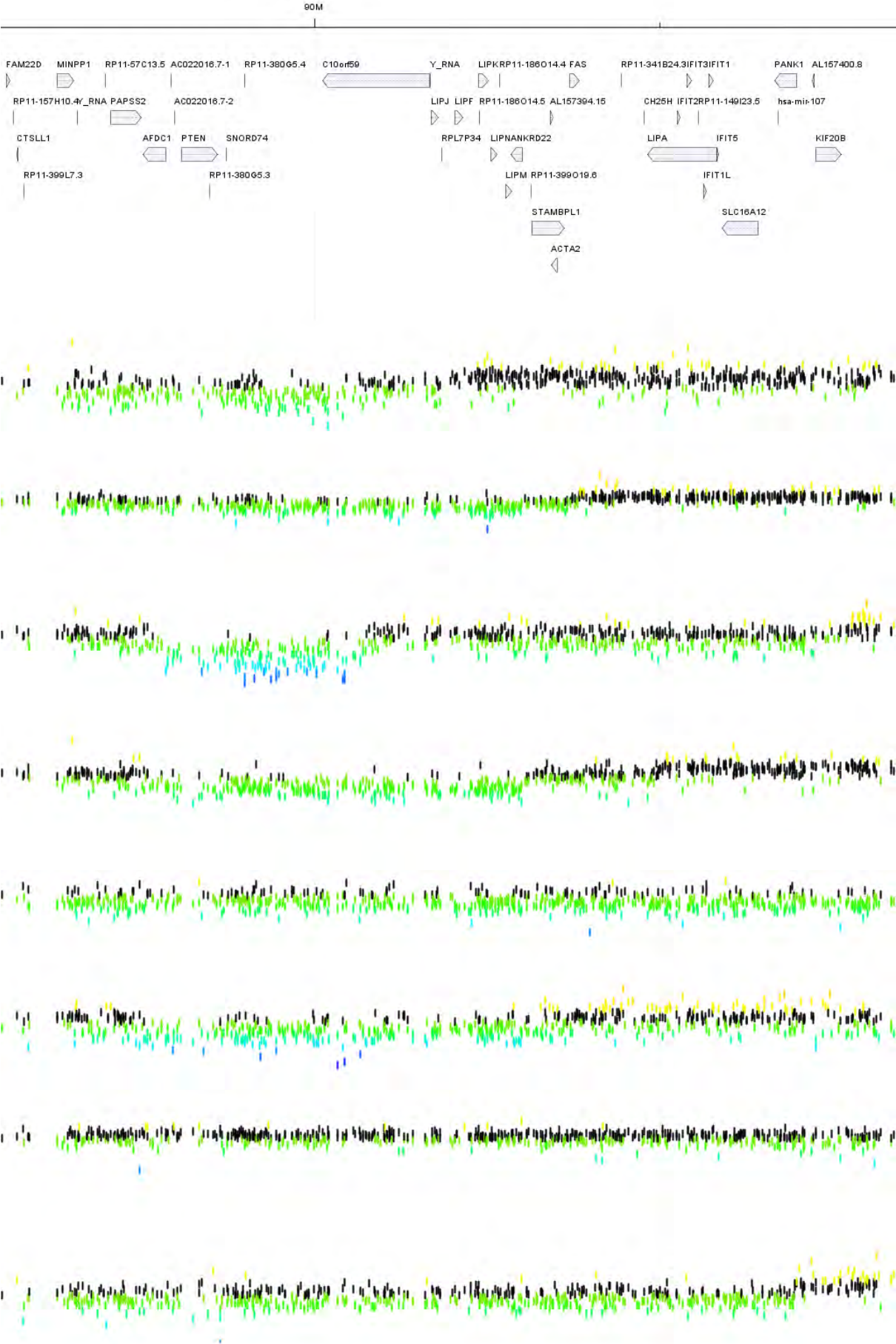


Abbildung 112: 10q23: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP41, IGP45, 2170/08, 2674/08, 2887/08, LiverMeta, IGP25, IGP55



Zugewinne

Chromosom 10p

Auf dem gesamten p-Arm von Chromosom 10 fanden sich Zugewinne in nur 2 Zelllinien ohne Überschneidungen.

Chromosom 10q

Auf dem q-Arm von Chromosom 10 fanden sich zahlreiche Zugewinne in der Zelllinie PC3, die sich allesamt in Centromernähe befanden, sowie 2 weitere Zugewinne in den Prostatakarzinomen IGP29 und IGP38 (Abbildung 113). Der Zugewinn in IGP29 war ein sehr langer, 58,7Mb umfassender, so dass es zu Überschneidungen mit dem Zugewinn aus IGP38 (11,7Mb) und drei der kleineren Zugewinne in PC3 kam. Insgesamt befanden sich 54 Gene in den kleinsten gemeinsamen Bereichen (Abbildung 114).

Abbildung 113: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10q Zugewinnen

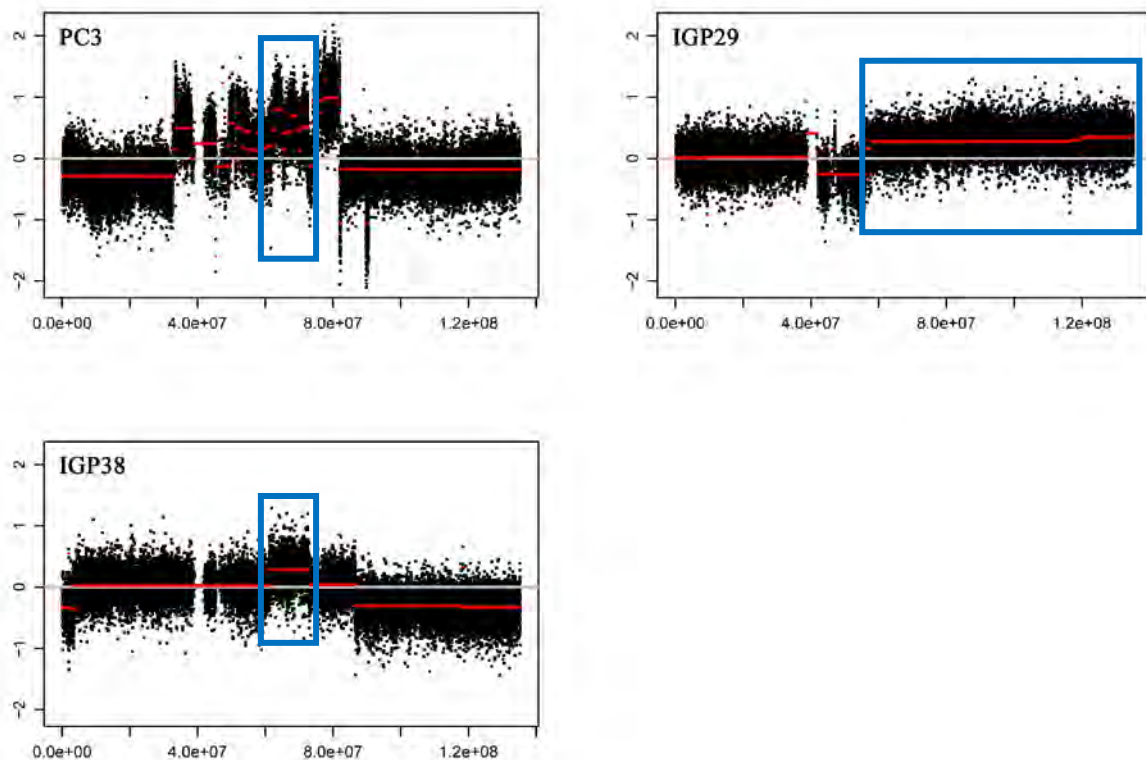


Abbildung 114: Kartierung der Zugewinne auf 10q

				IGP29	IGP38	PC3			
							AGAP6	51418356	51440265
						AMP203.04	FAM21A	51497690	51563272
						AMP203.04	ASAH2	51617078	51678376
						AMP203.04	SGMS1	51735352	52053743
						AMP203.04	AL589794.7-2	52089296	52089787
						AMP203.04	ASAH2B	52169084	52186954
						AMP203.04	A1CF	52236328	52315441
						AMP203.04	PRKG1	52421124	53728116
						AMP203.04	CSTF2T	53125253	53129357
						AMP203.04	DKK1	53744047	53747422
						AMP203.04	MBL2	54195149	54201466
						AMP203.04	PCDH15	55232537	57057708
						AMP203.06	ZWINT	57787205	57791040
							IPMK	59625622	59697700
							CISD1	59698921	59717867
							UBE2D1	59764774	59800515
							TFAM	59815182	59830161
							RICC1	59942910	60258851
						AMP205.01	PHYHIPL	60606353	60677540
						AMP205.01	FAM13C	60675902	60792358
					AMP206.01	AMP205.01	SLC16A9	61080529	61165766
					AMP206.01	AMP205.01	CCDC6	61218527	61336824
					AMP206.01	AMP205.01	ANK3	61458165	61819494
					AMP206.01	AMP205.01	ARL4P	62114047	62115576
					AMP206.01	AMP205.01	CDC2	62208107	62224616
					AMP206.01	AMP205.01	RHOBTB1	62299208	62431204
					AMP206.01	AMP205.01	TMEM26	62836407	62883214
					AMP206.01	AMP205.01	C10orf107	63092725	63196095
					AMP206.01	AMP205.01	ARID5B	63331449	63526709
					AMP206.01	AMP205.01	PLEKHK1	63612800	63698472
					AMP206.01	AMP205.01	ZNF365	63803922	64101777
					AMP206.01	AMP205.01	C10orf22	64234522	64238244
					AMP206.01	AMP205.01	EGR2	64241763	64246133
					AMP206.01	AMP205.01	NRBF2	64563056	64584789
					AMP206.01	AMP205.01	JMJD1C	64596987	64895728
					AMP206.01	AMP205.01	REEP3	64951179	65054887
					AMP206.01	AMP207.01	CTNNA3	67349875	69125933
					AMP206.01	AMP207.01	LRRTM3	68355798	68530873
					AMP206.01	AMP207.01	DNAJC12	69226434	69267943
					AMP206.01	AMP207.01	SIRT1	69314433	69348153
					AMP206.01	AMP207.01	HERC4	69351663	69505109
					AMP206.01	AMP207.01	MYPN	69535918	69641464
					AMP206.01	AMP207.01	ATOH7	69660387	69661866
					AMP206.01	AMP207.01	PBLD	69712423	69762690
					AMP206.01	AMP207.01	HNRNPH3	69761885	69772950
					AMP206.01	AMP207.01	RUFY2	69773272	69837061
					AMP206.01	AMP207.01	DNA2	69843827	69901885
					AMP206.01	AMP207.01	SLC25A16	69912104	69957613
							REY1	69990123	70124244
					AMP206.01		CCAR1	70150977	70221315
					AMP206.01		STOX1	70257300	70325194
					AMP206.01		DDX50	70331040	70376608
							DDX24	70395908	70441395
					AMP206.01	AMP207.02	KIAA1279	70418499	70446740
					AMP206.01	AMP207.02	SRGN	70517834	70534571
					AMP206.01	AMP207.02	VPS26A	70553274	70602623
					AMP206.01	AMP207.02	SUPV3L1	70609999	70638853
					AMP206.01	AMP207.02	HKDC1	70650065	70697320
					AMP206.01	AMP207.02	HK1	70699762	70831641
					AMP206.01	AMP207.02	TACR2	70833665	70846680
					AMP206.01	AMP207.02	TSPAN15	70881232	70937429
					AMP206.01	AMP207.02	NEUROG3	71001797	71003128
					AMP206.01	AMP207.02	C10orf35	71060009	71063353
					AMP206.01	AMP207.02	COL13A1	71231650	71388910
					AMP206.01	AMP207.02	H2AFY2	71482363	71542046
					AMP206.01	AMP207.02	AIFM2	71527985	71562696
					AMP206.01	AMP207.02	TYSND1	71567739	71576502
					AMP206.01	AMP207.02	SAR1A	71579966	71600285
					AMP206.01	AMP207.02	PPA1	71632592	71663196
					AMP206.01	AMP207.02	NPFFR1	71684719	71696160
					AMP206.01	AMP207.02	LRRC20	71728735	71812388
					AMP206.01	AMP207.02	EIF4EBP2	71833928	71853675
					AMP206.01	AMP207.02	NODAL	71862077	71871429
					AMP206.01	AMP207.02	KIAA1274	71908570	71998185
					AMP206.01	AMP207.02	PRF1	72027110	72032537
					AMP206.01	AMP207.02	ADAMTS14	72102565	72192203
					AMP206.01	AMP207.02	C10orf27	72201001	72215163
					AMP206.01	AMP207.02	SGPL1	72245732	72310936
					AMP206.01	AMP207.02	PCBD1	72313273	72318547
							UNC5B	72642256	72723664
					AMP206.01		SLC29A3	72749038	72793146
					AMP206.01		CDH23	72826697	73245708
							C10orf105	73141465	73167587

3.11 Chromosom 11

Deletionen

Chromosom 11p

Auf Chromosom 11p kam es zu 12 Deletionen in 9 Prostatakarzinomen. Die untersuchten Zelllinien wiesen keine Deletionen auf. Die Deletionen waren über den gesamten Arm verteilt.

11p11

Es kam zu einem umschriebenen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf der Bande 11p11, der in 3 Prostatakarzinomen deletiert und durch die kürzeste der 3 Deletionen, in TB937, definiert war (Abbildung 115). Er umfasste 2,4Mb und beinhaltete 24 Gene (Abbildung 116).

Abbildung 115: Kopiezahlprofile von Chromosom 11 mit 11p11 Deletionen

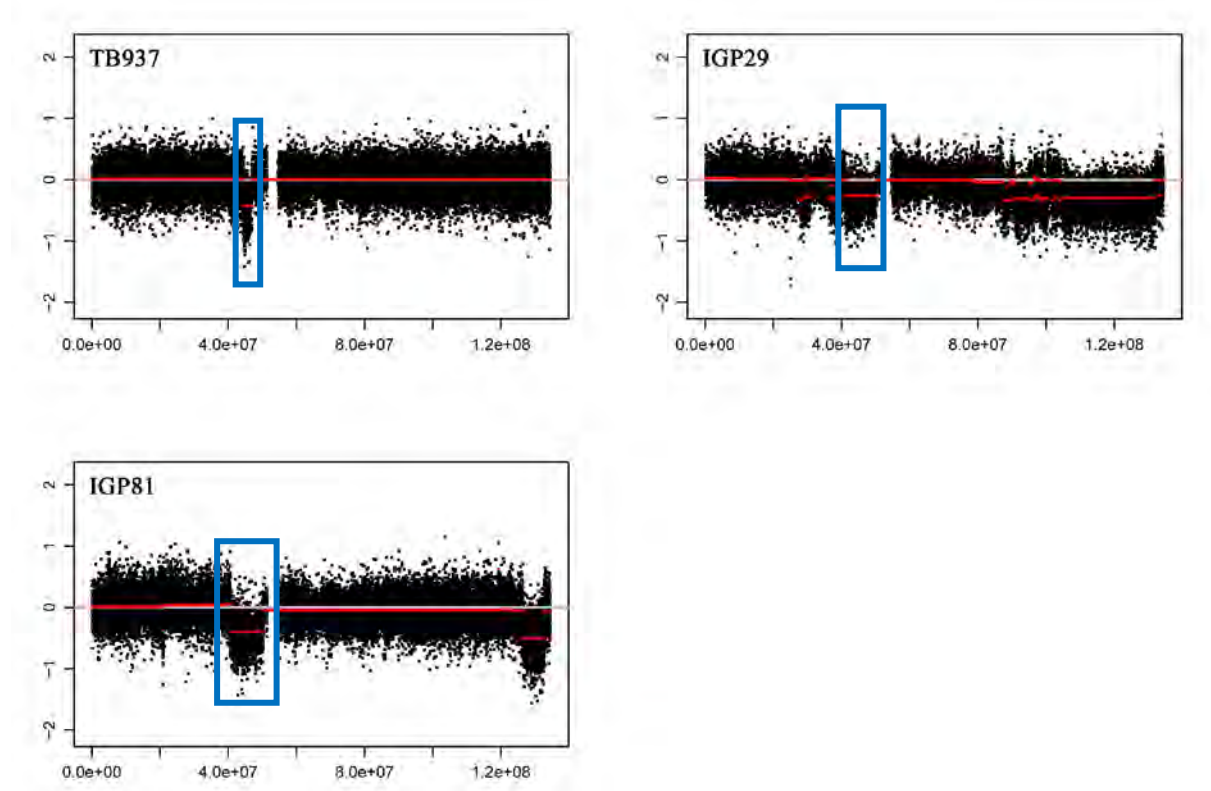


Abbildung 116: Kartierung der Deletionen auf 11p11
TB937

TB937																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Chromosom 11q

Auf dem q-Arm von Chromosom 11 fanden sich 25 Deletionen in 11 Prostatakarzinomen und in der Zelllinie PC3. Es kam hierbei auf 3 Banden zu kleinsten gemeinsam deletierten Bereichen.

11q14

Auf der Bande 11q14 bildeten 4 Deletionen in 3 Prostatakarzinomen und in der Zelllinie PC3 zwei kleinste überlappende Bereiche. PC3 wies von allen Fällen die kürzeste Deletion auf (951kb), die längste IGP29 (2Mb). TB1025 und IGP42 waren an beiden kleinsten gemeinsamen Bereichen beteiligt, PC3 und IGP29 jeweils nur an einem. Insgesamt schlossen die kleinsten gemeinsam deletierten Bereiche auf 11q14 6 Gene ein (Abbildung 118).

Abbildung 117: Kopiezahlprofile von Chromosom 11 mit 11q14 Deletionen

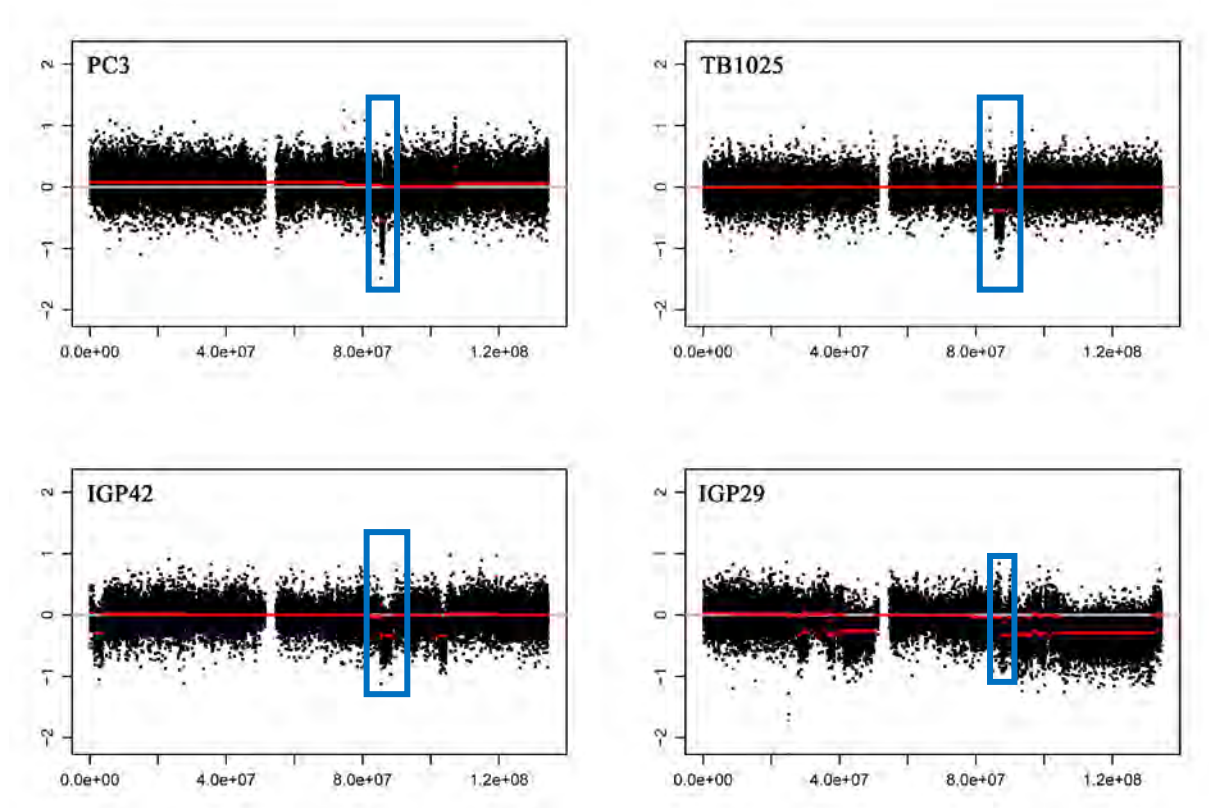


Abbildung 118: Kartierung der Deletionen auf 11q14

PC3	TB1025	IGP42	IGP29			
		DEL225.02		SYTL2	85082915	85146692
DEL1.11		DEL225.02		CCDC83	85243792	85308699
DEL1.11		DEL225.02		PICALM	85346379	85457787
DEL1.11		DEL225.02		EED	85633463	85667426
DEL1.11		DEL225.02		CTNMF3	85630336	85734632
DEL1.11	DEL10.04	DEL225.02		CCDC81	85763426	85811798
DEL1.11	DEL10.04	DEL225.02		ME3	85829738	86061075
DEL1.11	DEL10.04	DEL225.02		PRSS23	86189139	86199923
	DEL10.04	DEL225.02		PED4	86334316	86344081
	DEL10.04	DEL225.02		TIMELESS	86426346	86712215
	DEL10.04	DEL225.02	DEL229.02	RAB38	87486064	87548249
	DEL10.04	DEL225.02	DEL229.02	CTSC	87666421	87710586
	DEL10.04	DEL225.02	DEL229.02	GRM5	87881006	88438761
			DEL229.02	PTAL	88330886	88680314
			DEL229.02	NOX4	88639163	88864301
			DEL229.02	AP003122.2-1	89011935	89071531
			DEL229.02	TRIM77	89083121	89155175
			DEL229.02	AP003122.2-2	89139743	89141042
			DEL229.02	TRIM49	89170471	89181391
			DEL229.02	AP004833.2	89214834	89226439
			DEL229.02	AP005435.2-2	89227784	89235883
			DEL229.02	AP005435.2-3	89243400	89248851
			DEL229.02	TRIM64	89341302	89346742
			DEL229.02	AP004607.4-2	89444572	89445871
				NAALAD2	89507431	89565416

11q22

Auf der Bande 11q22 bildeten 3 Deletionen zwei kleinste gemeinsam deletierte Bereiche. IGP29 war an diesen Bereichen mit einer sehr kurzen, 448kb umfassenden und nur auf ein Gen treffenden, sowie einer sehr langen, 27,7Mb umfassenden Deletion beteiligt. Insgesamt betrafen die kleinsten gemeinsam deletierten Bereiche auf Bande 11q22 6 Gene (Abbildung 120). IGP83 wies keine Deletion in dem kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf, ist aber aufgrund einer Deletion nur etwas telomerisch dieses Bereichs der Vollständigkeit halber mit aufgeführt (Abbildung 119).

Abbildung 119: Kopiezahlprofile von Chromosom 11 mit 11q22 Deletionen

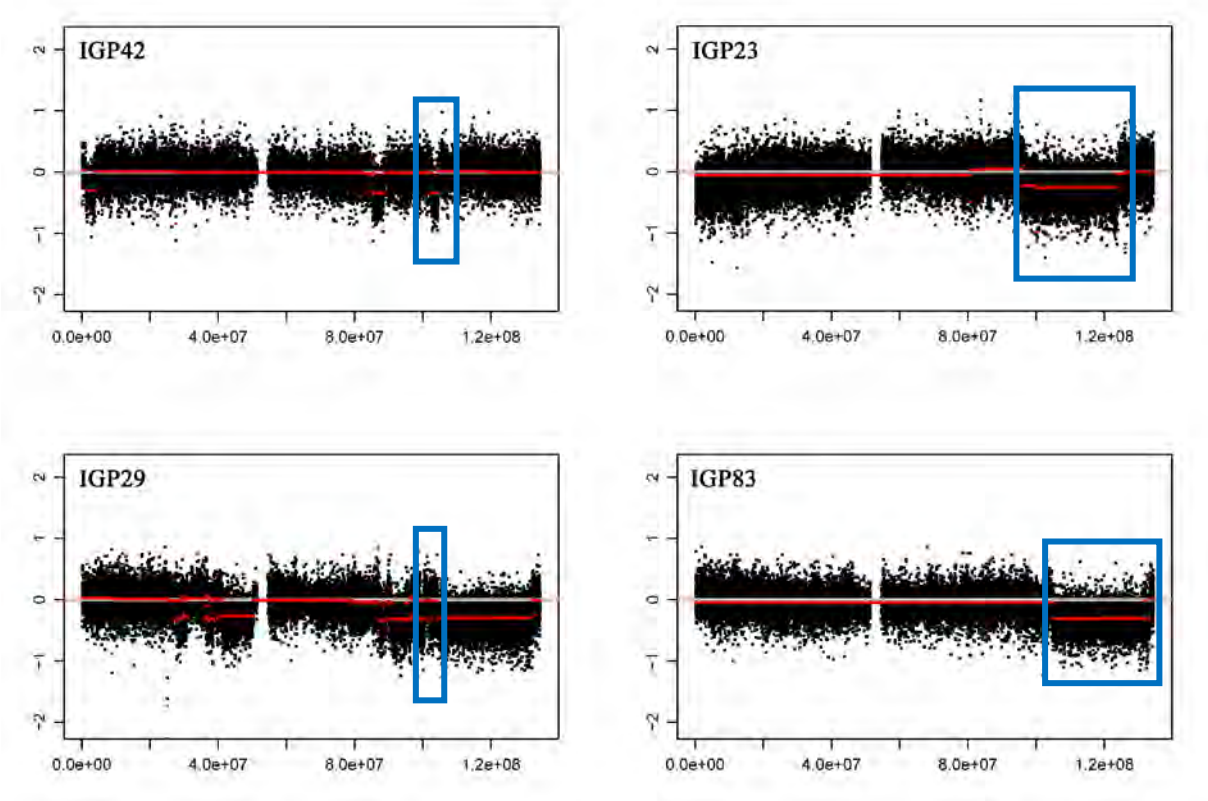


Abbildung 120: Kartierung der Deletionen auf 11q22

IGP42	IGP23	IGP29	IGP83
DEL225.03	DEL226.01	DEL223.1	DCUN1D5
DEL225.03	DEL226.01		DYNC2H1
DEL225.03	DEL226.01		PDSFD
DEL225.03	DEL226.01		DDI1
DEL225.03	DEL226.01		CASP12
DEL225.03	DEL226.01		CASP4
DEL225.03	DEL226.01	DEL223.12	CASP5
DEL225.03	DEL226.01	DEL225.02	CASP1
DEL225.03	DEL226.01	DEL225.03	CARD16
DEL225.03	DEL226.01	DEL225.04	CARD17
DEL225.03	DEL226.01	DEL225.05	CARD18
DEL225.03	DEL226.01	DEL225.06	GRM4
	DEL226.01	DEL225.07	KIAA1826
	DEL226.01	DEL225.08	KBTBD3

11q23

Auf der Bande 11q23 bildeten Deletionen in 4 Prostatakarzinomen einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich (Abbildung 121). Definiert wurde dieser von der kürzesten Deletion in IGP40 (5,5Mb). Die längste der 4 Deletion fand sich in IGP83 und umfasste 28,6Mb. Im kleinsten gemeinsam deletierten Bereich lagen 40 Gene (Abbildung 122).

Abbildung 121: Kopiezahlprofil von Chromosom 11 mit 11q23 Deletionen

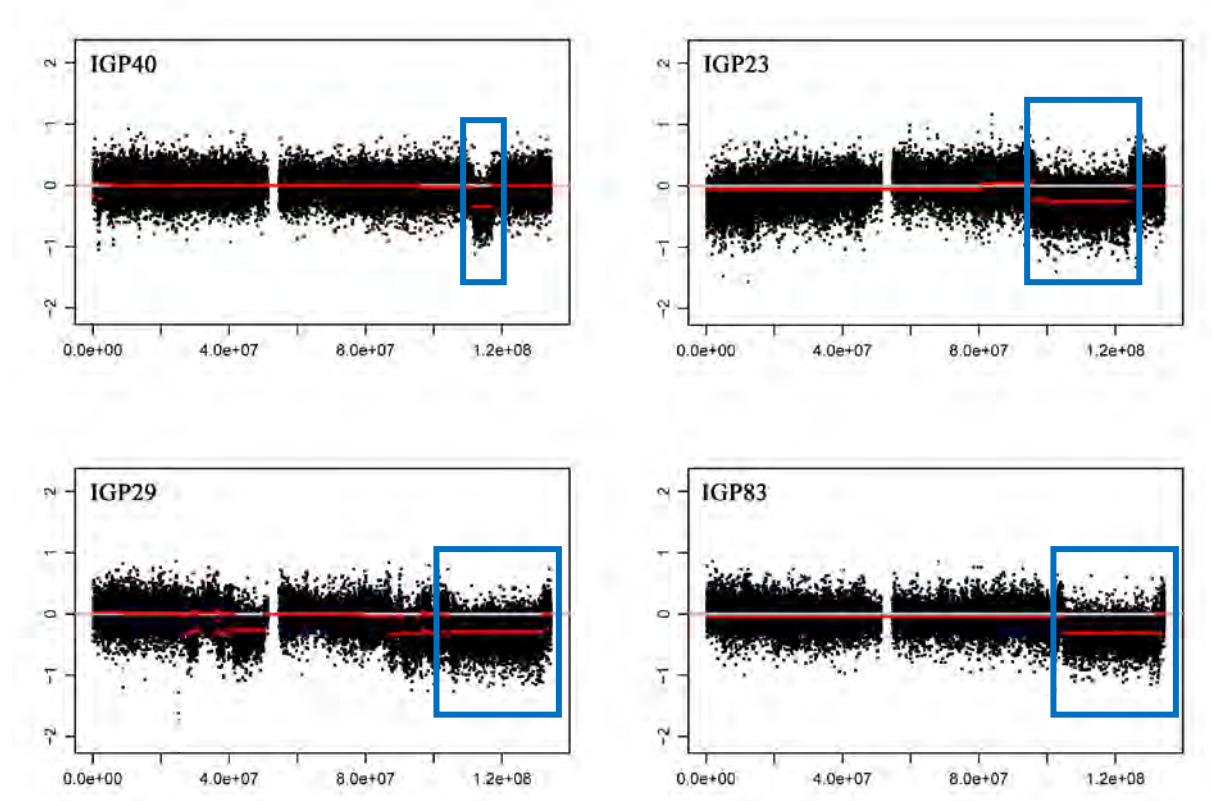


Abbildung 122: Kartierung der Deletionen auf 11q23

IGP40		IGP23		IGP29		IGP83	
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	SDND
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	IL18
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	TEX12
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	BCO2
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	AP002884.5-2
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	PTS
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	CtHorf34
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	NCAM1
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	TTC12
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	ANKK1
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	DRD2
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	TMPRSS5
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	ZW10
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	USP28
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	HTR3B
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	HTR3A
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	ZBTB16
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	NNMT
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	CtHorf71
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	RBM7
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	REXO2
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	FAM55A
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	FAM55D
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	FAM55B
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	CADM1
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	BUD13
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	ZNF259
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	APOA5
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	APOA4
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	APOC3
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	APOA1
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	AP006216.9
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	AP005018.1
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	PAFAH1B2
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	SIDT2
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	TAGLN
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	PCSK7
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	RNF214
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	BACE1
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	CEP164
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	DSCAML1
DEL224.02		DEL228.01	DEL229.12			DEL231.01	FXR2

Zugewinne

Chromosom 11p

Auf dem gesamten p-Arm von Chromosom 11 fand sich nur ein Zugewinn in einer Lebermetastase von 4,9Mb Länge.

Chromosom 11q

Auf dem q-Arm von Chromosom 11 fanden sich zwei Zugewinne in dem Fall IGP57 von 3Mb und 4Mb Länge und ein Zugewinn in der Zelllinie PC3. Zu Überschneidungen oder umschriebenen kleinsten gemeinsam zugewonnen Bereichen kam es nicht.

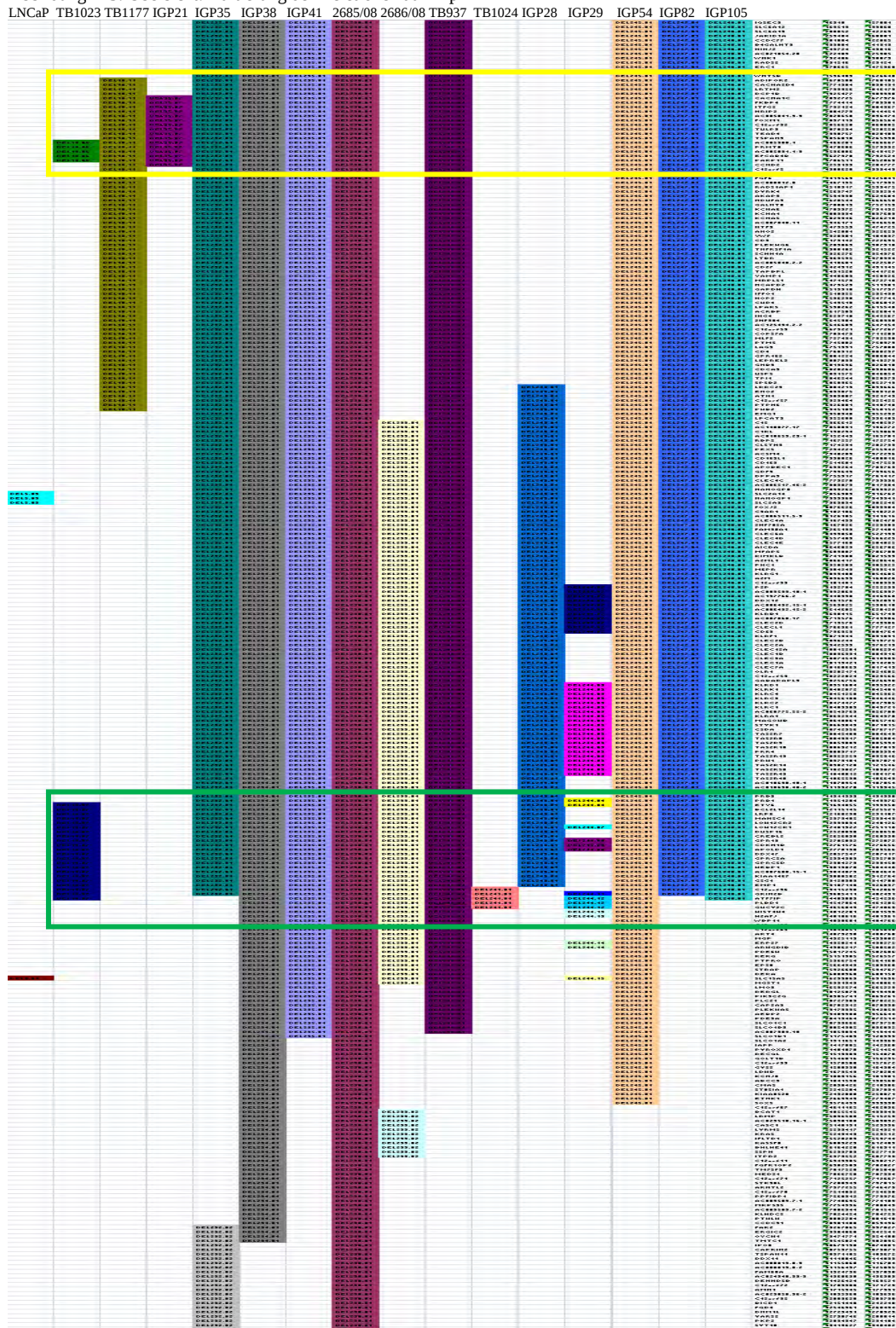
3.12 Chromosom 12

Deletionen

Chromosom 12p

Auf Chromosom 12p zeigten insgesamt 15 Prostatakarzinome und die Zelllinie LNCaP Deletionen sehr unterschiedlicher Größe. Es konnten 2 kleinste gemeinsam deletierte Bereiche abgegrenzt werden, die aber durch nur jeweils einen oder zwei Fälle mit besonders kleiner Deletion in ihrer Länge definiert wurden (Abbildung 123).

Abbildung 123: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 12p



12p13.3

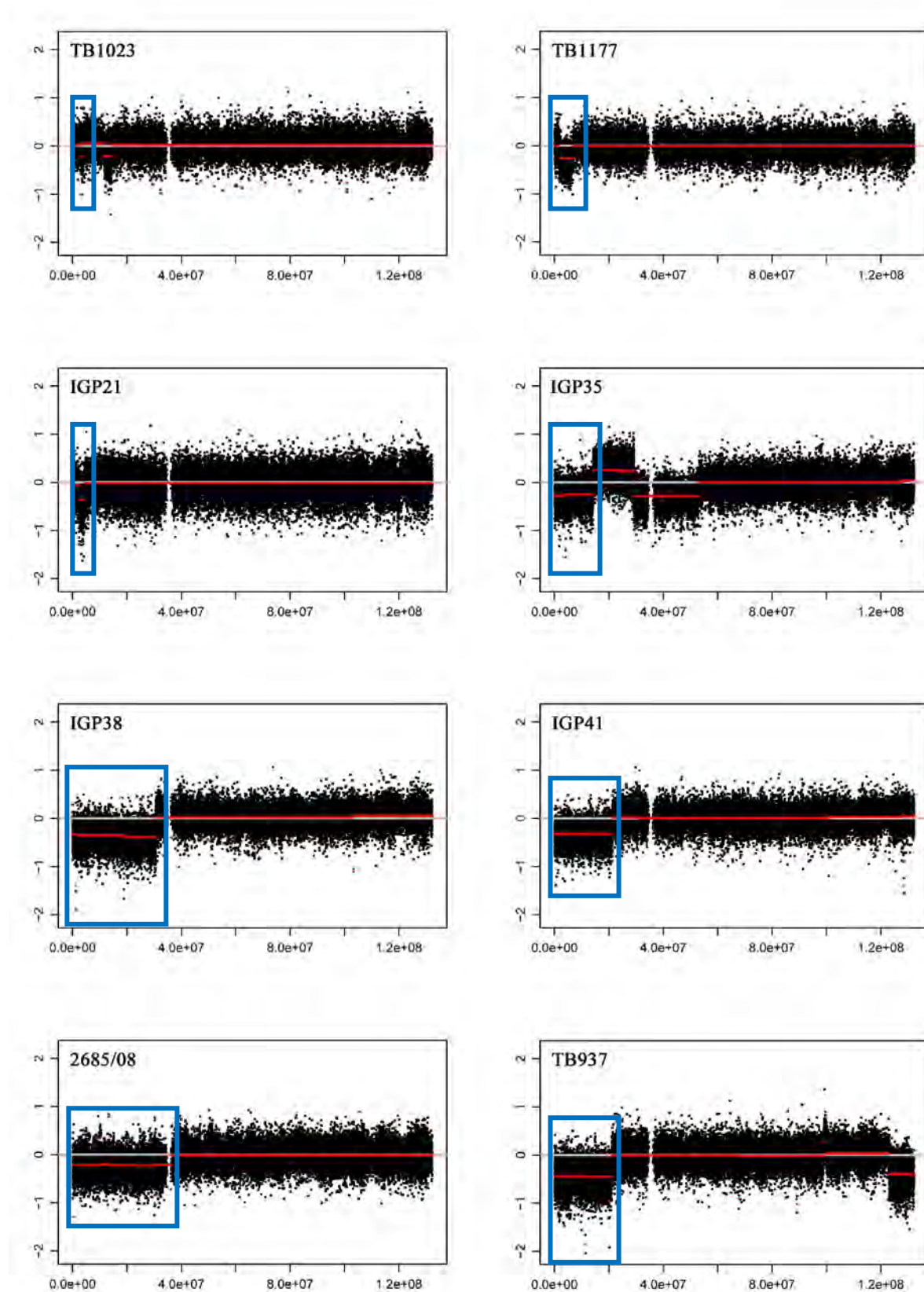
Einer dieser kleinsten gemeinsam deletierten Bereiche befand sich auf 12p13.3 im Bereich der Gene PRMT8 (roter Pfeil in Abbildung 126), EFCAB4B (blauer Pfeil in Abbildung 126) und PARP11 (grüner Pfeil in Abbildung 126). Dieser Bereich wurde durch einen kleinen Peak des Falles TB1023 (533kb) definiert (Abbildung 124).

PRMT8 kodiert für eine Arginin-Methyltransferase. Arginin-Methyltransferasen nehmen Einfluss auf zahlreiche zelluläre Prozesse, auch auf potentiell tumorrelevante wie z.B. die DNA-Reparatur (141). Über eine fürs Tumorgeschehen bedeutsame Funktion von PRMT8 ist jedoch nichts bekannt.

Dies gilt auch für EFCAB4B und PARP11.

Die Darstellung dieses Bereiches mithilfe der Heatmaps brachte keine neuen Erkenntnisse. Die aus den anderen Darstellungen bekannten Ergebnisse wurden hier allerdings nochmal verdeutlicht. Gut zu erkennen ist die kleine Deletion in TB1023, die den kleinsten gemeinsamen Bereich definierte.

Abbildung 124: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12p13.3 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



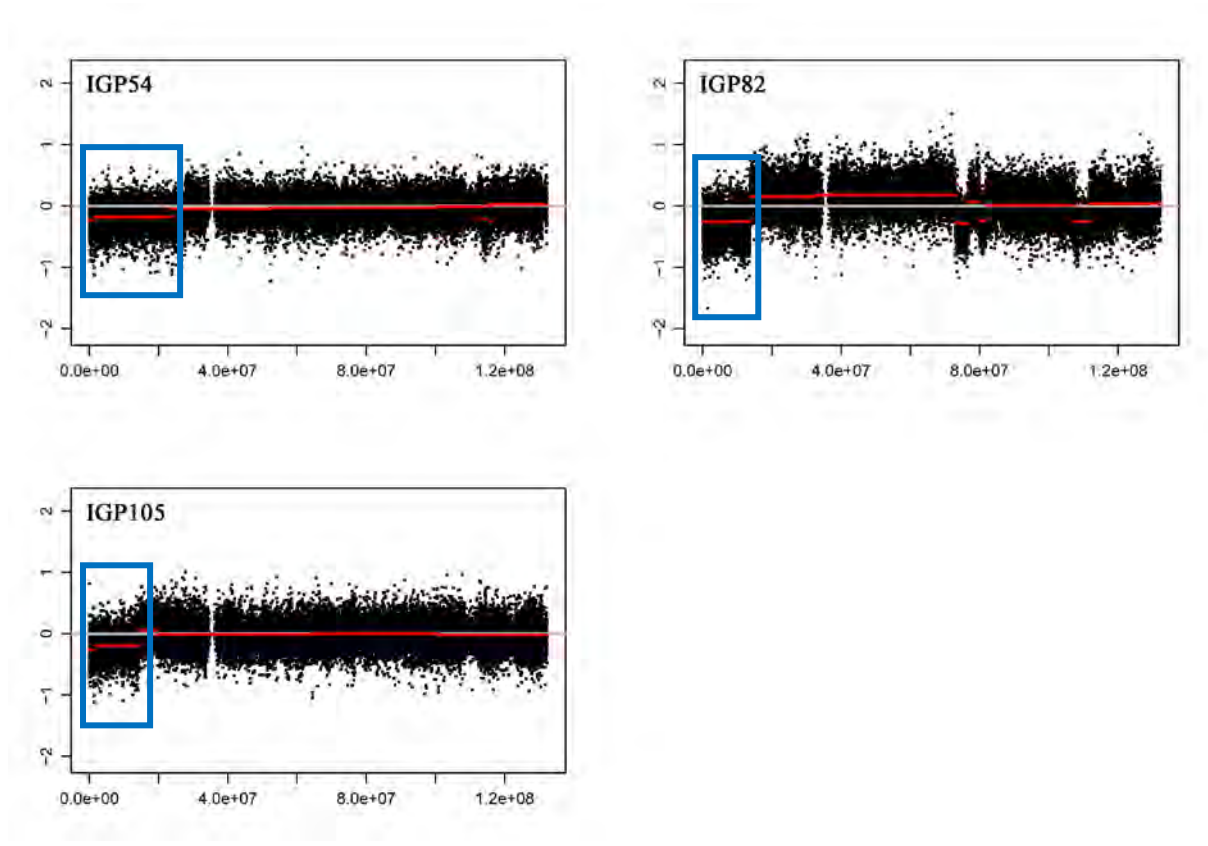


Abbildung 125: Kartierung der Deletionen auf 12p13.3

TB1023	TB1177	IGP21	IGP35	IGP38	IGP41	2685/08	TB937	IGP54	IGP82	IGP105			
			DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	WNT5B	1596483	1626640
	DEL18.11		DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	ADIPOR2	1670508	1768105
	DEL18.11		DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	CACNA2D4	1771384	1898131
	DEL18.11		DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	LRTM2	1799956	1816179
	DEL18.11		DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	DCP1B	1925477	1983938
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	CACNA1C	2032725	2677376
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	FKBP4	2774414	2783381
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	ITFG2	2792124	2804367
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	NRIP2	2804773	2814451
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	AC005841.3-3	2828658	2836474
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	FOXM1	2837113	2856564
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	C12orf32	2856650	2868885
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	TULP3	2870294	2920558
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	TEAD4	2938757	3020103
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	TSPAN2	3055818	3085888
DEL14.06	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	AC005908.1	3466281	3466667
DEL14.06	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	PRMT8	3470686	3573392
DEL14.06	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	AC005831.1-3	3596086	3613157
DEL14.06	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	EFCAB4B	3627370	3732524
DEL14.06	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	PARP11	3786511	3852863
	DEL18.11	DEL35.07	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	CCLND2	4253199	4284777
	DEL18.11		DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL240.01	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	C12orf5	4300620	4339449

Abbildung 126: 12p13: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1023, TB1117, IGP21, IGP35, IGP38, IGP41, 2685/08, TB937, IGP54, IGP82, IGP105



12p13.2-12p13.1

Der zweite kleinste gemeinsam deletierte Bereich befand sich auf der Bande 12p13.2-12p13.1. Dieser Bereich wurde vor allem durch die Fälle IGP29 und TB1024 bestimmt (Abbildung 127), die eine gemeinsame Deletion von 3 Genen (C12orf36, GRIN2B und ATF7IB, gelber Rahmen in Abbildung 128) zeigten (1,1Mb). Im Fall IGP29 fiel zudem noch

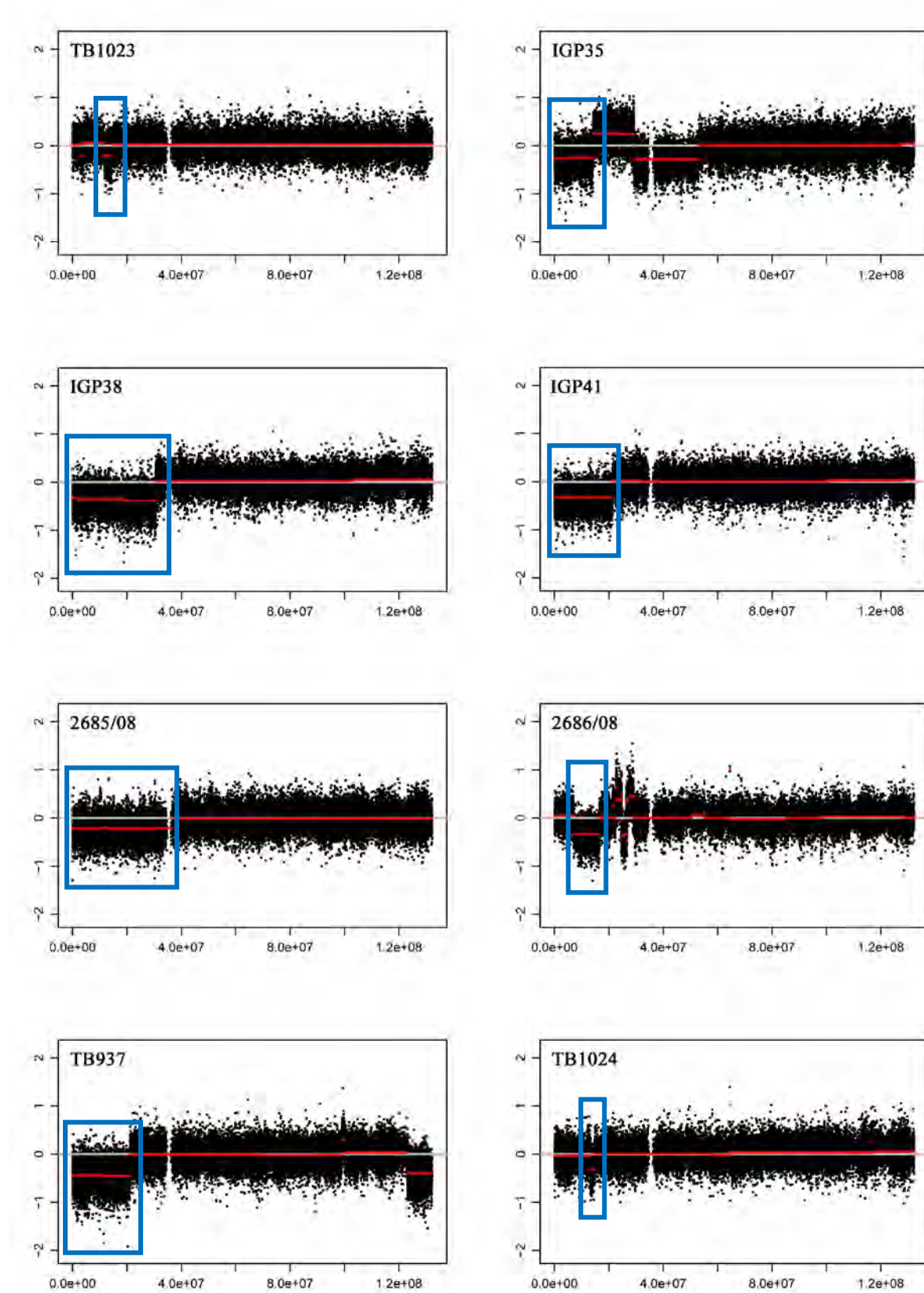
ein weiterer Bereich etwas telomerisch auf, der durch einen Peak charakterisiert war. Interessanterweise fiel diese Stelle exakt mit dem Beginn der Deletion im Fall TB1023 zusammen, der auf das Gen ETV6 kartiert wurde (roter Rahmen in Abbildung 128).

ETV6 ist bei diversen Entitäten menschlicher Neoplasmen in Translokationen involviert (142). Vor allem bei der akuten lymphatischen Leukämie ist ETV6 als Translokationspartner verschiedener Fusionsgene bekannt, hierbei insbesondere von ETV6-RUNX1 (21q22) (143). ETV6 kodiert für ein Protein der ETS-Familie, das als Transkriptions-Repressor wirkt. Darüberhinaus ist das Fusionsgen ETV6-NTRK3 in sekretorischen Mammakarzinomen beschrieben worden (144). Es existieren auch Studien zu Mutationen von ETV6 in Prostatakarzinomen, viel ist darüber aber nicht bekannt (145),(146).

Eine Deletion im Bereich des ETV6-Genes ist bereits in mehreren Publikationen beschrieben worden. Der kleinste Bereich wurde auf ETV6 – CDKN1B kartiert (147),(148). Dies stimmt mit unseren Daten gut überein.

Deletionen des Gens CDKN1B wurden in 12 Prostatakarzinomen gefunden (blauer Rahmen, Abbildung 128). CDKN1B codiert für den Zyklin-abhängigen Kinase Inhibitor 1B (p27) und ist ein wichtiger Zellzyklusregulator am G1-Checkpoint, wo es die Aktivierung von Cyclin D und Cyclin E inhibiert. CDKN1B ist als Tumorsuppressorgen in zahlreichen Tumortypen (unter anderem der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 4 (MEN4) (149), Hypophysen-Adenomen (149) und Magen-Karzinomen (150)) wohlbekannt. Im Prostatakarzinom ist kürzlich eine niedrige CDKN1B-Expression als unabhängiger prognostischer Faktor für Patienten nach radikaler Prostatektomie beschrieben worden (151). Schon 1998 beschrieben Yang et al., dass eine niedrige p27 Expression eine schlechtere Prognose bei Prostatakarzinomen zur Folge hat (152).

Abbildung 127: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12p13.2-12p13.1 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



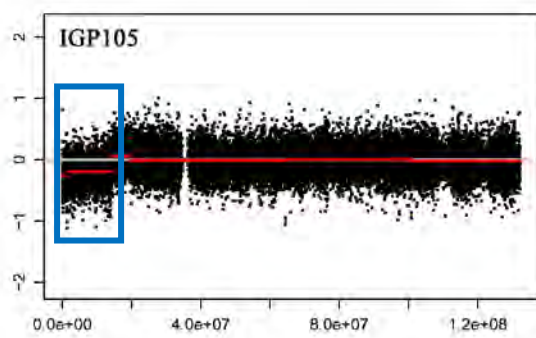
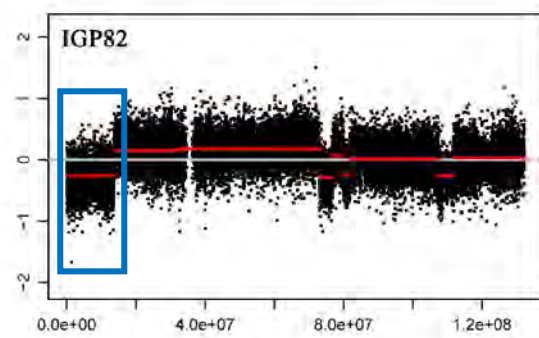
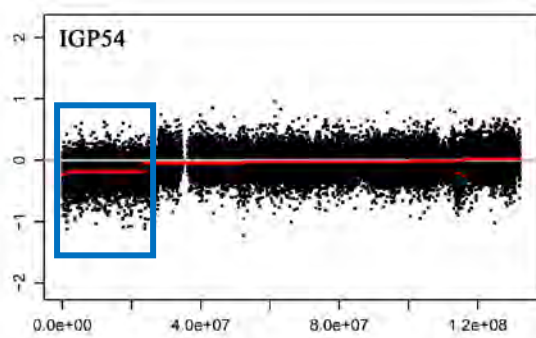
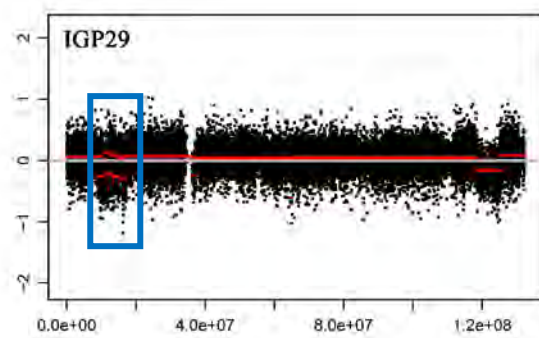
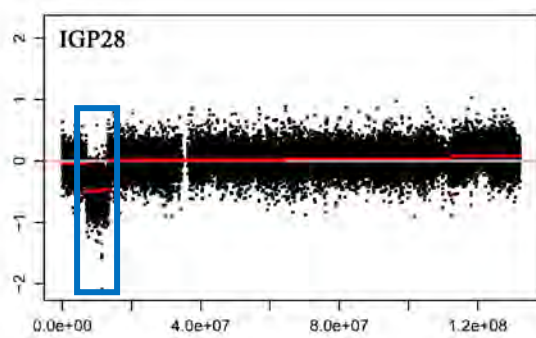


Abbildung 128: Kartierung der Deletionen auf 12p13.2-13.1

TB1023	IGP35	IGP38	IGP41	2685/08	2686/08	TB937	TB1024	IGP28	IGP29	IGP54	IGP82	IGP105			
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01	DEL244.04	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	PRB1	11351284	11439768
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01	DEL244.04	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	ETV6	11694055	11939588
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	LRP6	12160230	12311078
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	MANSC1	12373485	12394436
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	LOH12CR2	12399834	12401268
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01	DEL244.07	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	LOH12CR1	12401322	12511105
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	DUSP16	12520098	12606584
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	GRB2	12630938	12693508
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01	DEL244.08	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	GPR19	12705092	12728722
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01	DEL244.08	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	CDKN1B	12761576	12766569
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01	DEL244.08	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	APOLD1	12770130	12835664
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	SGM43	12863543	12934470
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	GPRC5A	12934983	12957833
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	GPRC5D	12984279	12994585
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	HEBP1	13019070	13044488
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	ACO07688.15-1	13044079	13046444
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	KIAA1467	13088582	13127648
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01		DEL243.01		DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	GSG1	13128309	13147886
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01	DEL241.01			DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	C12orf36	13415290	13420631
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01	DEL241.01		DEL244.12	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	GRIN2B	13605411	14024319
DEL232.01	DEL232.01	DEL234.01	DEL235.01	DEL238.01	DEL239.01	DEL240.01	DEL241.01		DEL244.12	DEL245.01	DEL247.01	DEL248.01	ATF7IP	14409883	14542964
													PLD3	14510301	14510300
									DEL244.12	DEL245.01			GUCY2C	14656843	14740696
									DEL244.13	DEL245.01			HIST4H4	14812201	14815332
									DEL244.13	DEL245.01			H2AFJ	14818616	14819612
													WRBP11	14830884	14847668

Chromosom 12q

Auf dem Chromosom 12q zeigten 13 Prostatakarzinome und die Zelllinie DU145 Deletionen, die über den ganzen Arm verteilt waren. Bereiche mit kleineren überlappenden Deletionen zeigten sich auf 12q11-12q13 und 12q24.

12q11-12q13

Auf der Bande 12q11-12q13 fanden sich insgesamt 9 Deletionen (eine in genleerem Bereich). Es fanden sich 2 kleinste gemeinsam deletierte Bereiche, die beide von größeren Deletionen in IGP35 und IGP27 sowie jeweils von kleinen Deletionen in IGP37 (91kb) und IGP49 (3,6Mb) definiert wurden (Abbildung 129). Von den darin enthaltenen Genen (Abbildung 131) ist AMIGO2 als fürs Tumorgeschehen relevant bekannt. Es kodiert für ein Adhäsions-Molekül der IG-Superfamilie, das eine Rolle in der Zell-Zell Interaktion und der Signaltransduktion zu spielen scheint (153).

In Adenokarzinomen des Magens wurde eine veränderte Expression von AMIGO2 festgestellt. Die Expression von Antisense-Konstrukten in Mäusen führte zu einem deutlich verbesserten Tumorverhalten (154).

Abbildung 129: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12q11-12q13 Deletionen

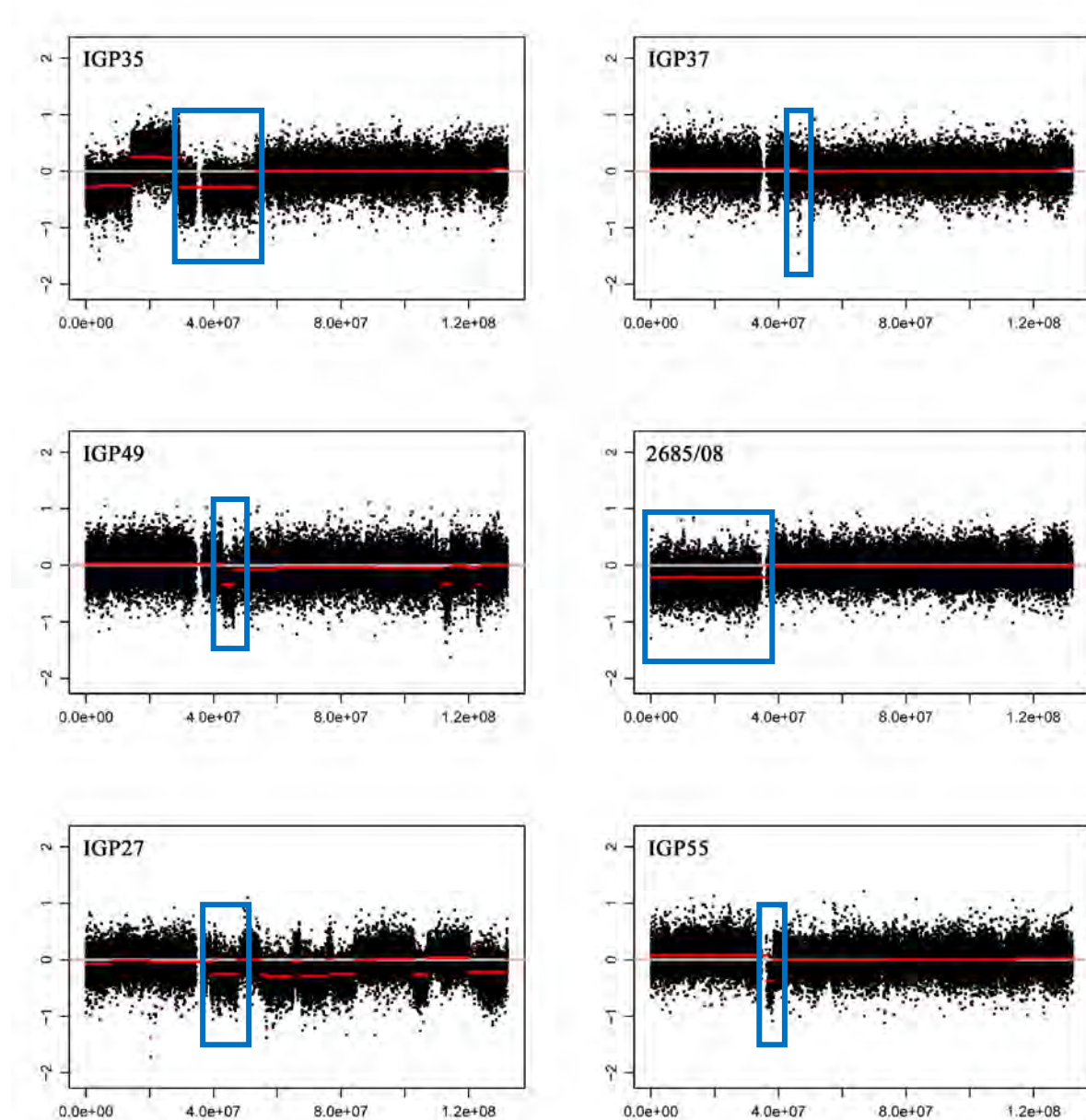


Abbildung 130: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 12q11-12q13

[illegible]

Abbildung 131: Kartierung der Deletionen auf 12q11-12q13

IGP 35	IGP37	IGP49	2685/08	IGP27	IGP55			
DEL232.02			DEL238.01		ALG10	34066483	34072501	
DEL232.02					DEL246.01	ALG10B	36996824	37009794
DEL232.02					DEL246.01	CPNE8	37332259	37587449
DEL232.02					DEL246.01	KIF21A	37973298	38123190
DEL232.02					DEL246.01	ABCD2	38232814	38300237
DEL232.02					DEL246.01	C12orf4	38306236	38401981
DEL232.02					DEL246.01	SLC2A13	38435090	38786158
DEL232.02						LRRK2	38905080	39049342
DEL232.02				DEL242.02		AC024935.34-1	39181039	39214853
DEL232.02				DEL242.02		MUC19	39222629	39250827
DEL232.02				DEL242.02		CNTN1	39588423	39750361
DEL232.02				DEL242.02		PDZRN4	39868525	40254649
DEL232.02						GLT8D3	40761917	40824940
DEL232.02						YAF2	40837173	40918317
DEL232.02				DEL242.02		ZCRB1	40992155	41006199
DEL232.02				DEL242.02		PPHLN1	41006214	41128689
DEL232.02				DEL242.02		PRICKLE1	41139341	41269745
DEL232.02				DEL242.02		ADAMTS20	42034279	42231991
DEL232.02				DEL242.02		PUS7L	42408683	42438863
DEL232.02				DEL242.02		IRAK4	42439047	42468166
DEL232.02				DEL242.02		TWF1	42473705	42485445
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		TMEM117	42516168	43069807
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		NELL2	43188332	43556405
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		DBX2	43694806	43731149
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		PLEKHA9	43853114	43896056
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		ANO6	43896170	44112391
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		ARID2	44409887	44588086
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		SFRS2IP	44599181	44670668
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		SLC38A1	44863110	44949475
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		SLC38A2	45038239	45060677
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		SLC38A4	45444813	45506006
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		AMIGO2	45755757	45759915
DEL232.02		DEL236.01		DEL242.02		FAM113B	45759653	45916706
DEL232.02	DEL233.01			DEL242.02		RPAP3	46343344	46386041
DEL232.02				DEL242.02		AC004241.2	46389733	46403817

12q24

Auf der Bande 12q24 bildeten Deletionen in 5 Prostatakarzinomen einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von 70kb Länge (Abbildung 132). In diesem lagen nur 2 Gene, FAM101A und NCOR2 (Abbildung 134).

NCOR2 kodiert für den nukleären Rezeptor Ko-Rezeptor 2. Dieser vermittelt die Aktivität einiger nukleärer Rezeptoren, die eine transkriptionelle Repression bewirken.

Es gibt zahlreiche Studien über die Rolle von NCOR2 in diversen Tumortypen. Beim Prostatakarzinom ist bekannt, dass eine Depletion von NCOR2 die Dihydrotestosteron-stimulierte Androgenrezeptor Aktivität steigert. Dies scheint auch Auswirkungen auf die Behandlung mit Androgenrezeptor-Antagonisten zu haben (155).

Abbildung 132: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12q24 Deletionen

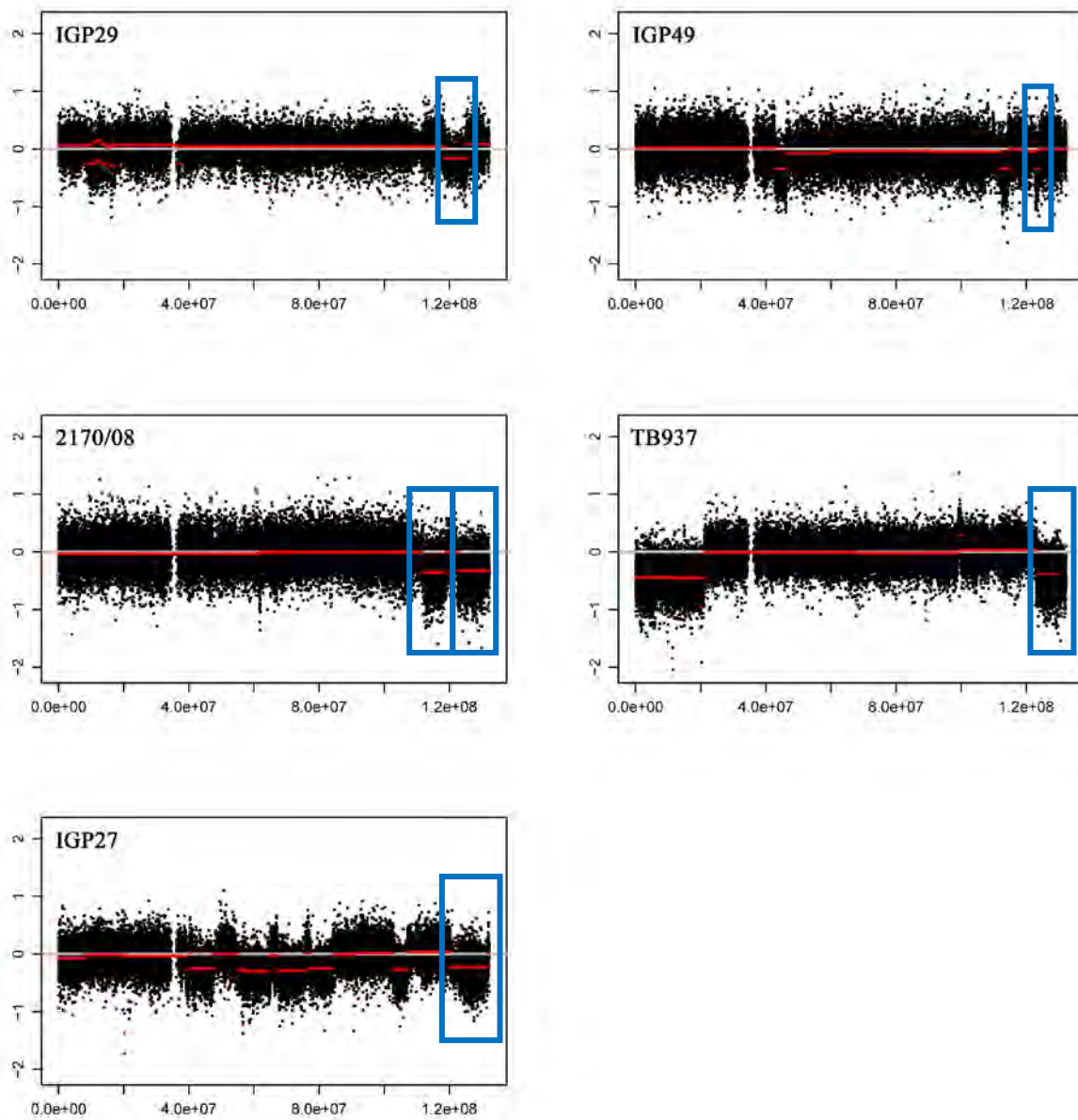


Abbildung 133: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 12q24
IGP29 IGP49 2170/08 TB937 IGP27

01:54:00	TRKB1	01:50:0144	01:50:0370
01:54:00	CT	01:50:0761	01:50:0475
01:54:00	CCD04	01:51:0201	01:51:0682
01:54:00	RA235	01:51:0729	01:51:0362
01:54:00	QOW11	01:51:0957	01:51:0506
01:54:00	RLMP2	01:51:1551	01:51:2537
01:54:00	PVN	01:51:2637	01:51:0794
01:54:00	MM2P1	01:52:0233	01:52:0515
01:54:00	SBT4	01:52:0446	01:52:0430
01:54:00	WAC01B	01:52:0436	01:52:0475
01:54:00	MS1	01:52:0516	01:52:0141
01:54:00	COXB1	01:52:0627	01:52:0295
01:54:00	BLP1	01:52:0145	01:52:0558
01:54:00	GATC	01:52:0853	01:52:0754
01:54:00	SFR35	01:52:0355	01:52:0194
01:54:00	DYVLL1	01:52:0243	01:52:0500
01:54:00	CO3	01:52:0486	01:52:0137
01:54:00	RNF10	01:52:0515	01:52:0977
01:54:00	POP5	01:52:0232	01:52:0354
01:54:00	CARP1	01:52:0625	01:52:0858
01:54:00	WLC	01:52:0912	01:52:0435
01:54:00	UIN11B	01:52:0244	01:52:0425
01:54:00	ACAD5	01:52:0425	01:52:0123
01:54:00	AC09B24.35.2	01:52:0541	01:52:0126
01:54:00	AC09B24.35.1	01:52:0558	01:52:0110
01:54:00	HMFA1	01:52:0574	01:52:0495
01:54:00	C21M3	01:52:0521	01:52:0363
01:54:00	QAIL7	01:52:0424	01:52:0133
01:54:00	CDK7	01:52:0501	01:52:0229
01:54:00	P20K4	01:52:0247	01:52:0529
01:54:00	CAK1K2	01:52:0500	01:52:0248
01:54:00	RA1G1C3	01:52:0544	01:52:0483
01:54:00	RPV24	01:52:0324	01:52:0433
01:54:00	FKL1.9	01:52:0515	01:52:0372
01:54:00	ORAI1	01:52:0546	01:52:0431
01:54:00	MOR2	01:52:0200	01:52:0142
01:54:00	TW1120B	01:52:0543	01:52:0800
01:54:00	AC09B18.25.1	01:52:0152	01:52:0185
01:54:00	AC09B18.25.2	01:52:0153	01:52:0235
01:54:00	RHOF	01:52:0504	01:52:0577
01:54:00	AC09B18.25.3	01:52:0156	01:52:0183
01:54:00	ST101B	01:52:0165	01:52:0444
01:54:00	HPO	01:52:0118	01:52:0113
01:54:00	PSAC1	01:52:0121	01:52:0451
01:54:00	NR06B	01:52:0493	01:52:0211
01:54:00	BCLTA	01:52:0442	01:52:0433
01:54:00	MLXP	01:52:0105	01:52:0491
01:54:00	L31	01:52:0235	01:52:0489
01:54:00	RPD43	01:52:0517	01:52:0578
01:54:00	BS07B3	01:52:0443	01:52:0437
01:54:00	DBALB1	01:52:0512	01:52:0552
01:54:00	VL03P1	01:52:0249	01:52:0171
01:54:00	CL131A	01:52:0194	01:52:0359
01:54:00	ZJCCH2	01:52:0239	01:52:0147
01:54:00	PSAC2	01:52:0526	01:52:0449
01:54:00	NTC1	01:52:0772	01:52:0721
01:54:00	GRB1	01:52:0777	01:52:0134
01:54:00	HA2C2	01:52:0292	01:52:0373
01:54:00	DEVR	01:52:0432	01:52:0146
01:54:00	CCD05	01:52:0526	01:52:0784
01:54:00	WPR1	01:52:0532	01:52:0445
01:54:00	VP27B	01:52:0135	01:52:0465
01:54:00	ABC3B	01:52:0794	01:52:0576
01:54:00	OFD02	01:52:0524	01:52:0551
01:54:00	HLR1B1	01:52:0363	01:52:0243
01:54:00	AC09B18.25.4	01:52:0153	01:52:0185
01:54:00	HP02C2P	01:52:0133	01:52:0224
01:54:00	CTC03	01:52:0436	01:52:0485
01:54:00	CDK2AP1	01:52:0146	01:52:0224
01:54:00	SDV1	01:52:0440	01:52:0491
01:54:00	SETB2	01:52:0473	01:52:0496
01:54:00	CTC04B	01:52:0477	01:52:0111
01:54:00	AC14523.8	01:52:0504	01:52:0504</

Abbildung 134: Kartierung der Deletionen auf 12q24

IGP29	IGP49	2170/08	TB937	IGP27			
DEL54.05				DEL242.07	CDK2AP1	122311495	122322640
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	SBNO1	122346408	122400941
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	SETD8	122434273	122459858
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	RILPL2	122465889	122487217
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	AC145423.8	122508604	122516894
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	RILPL1	122522316	122584457
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	TMED2	122635029	122648634
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	DDX55	122652625	122671433
DEL54.05		DEL237.03		DEL242.07	EIF2B1	122671523	122684200
DEL54.05	DEL236.03	DEL237.03		DEL242.07	GTF2H3	122684360	122712140
DEL54.05	DEL236.03	DEL237.03		DEL242.07	TCTN2	122721615	122758901
DEL54.05	DEL236.03	DEL237.03		DEL242.07	ATP6V0A2	122762818	122810394
DEL54.05	DEL236.05	DEL237.03		DEL242.07	DNAH10	122812995	122986218
DEL54.05	DEL236.03	DEL237.03		DEL242.07	AC079315.30	122977701	122985484
DEL54.05	DEL236.03	DEL237.03		DEL242.07	CCDC92	122986936	123023317
DEL54.05	DEL236.03	DEL237.03		DEL242.07	ZNF664	123023623	123065918
DEL54.05	DEL236.05	DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	FAM101A	123339663	123366521
DEL54.05	DEL236.03	DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	NCOR2	123374914	123586102
DEL54.05		DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	SCARB1	123828133	123914346
DEL54.05		DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	UBC	123962147	123965530
DEL54.05		DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	DHX37	123997326	124039620
DEL54.05		DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	BRI3BP	124044147	124076302
DEL54.05		DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	AACS	124115878	124193824
DEL54.05		DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	TMEM132B	124377115	124709542
		DEL237.03	DEL240.02	DEL242.07	AC005868.1	125495380	125523280

Zugewinne

Chromosom 12p

Auf Chromosom 12p fanden sich in nur zwei Prostatakarzinomen und den Zelllinien PC3 und DU145 Zugewinne (Abbildung 135). Hierbei waren 2 kleinste gemeinsam zugewonnene Bereiche auszumachen. In diesen lagen insgesamt 16 Gene (Abbildung 136).

Abbildung 135: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12p Zugewinnen

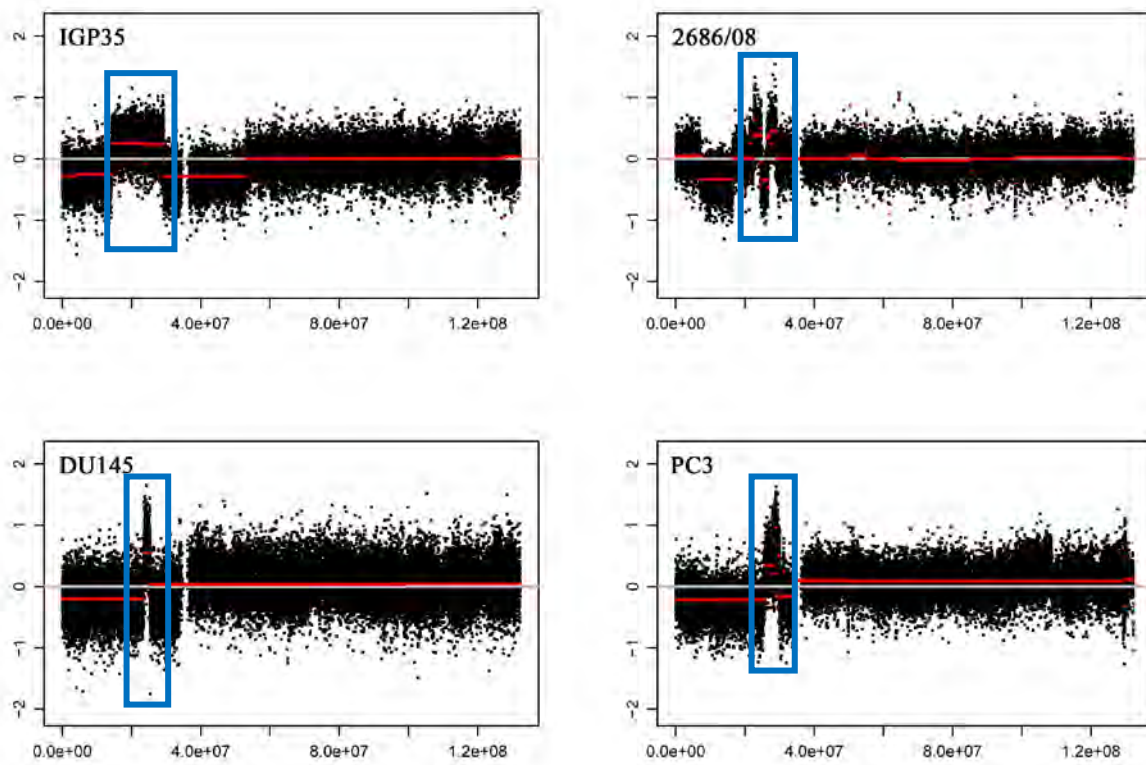


Abbildung 136: Kartierung der Zugewinne auf 12p

IGP35 2686/08

DU145

PC3

AMP212.01				GRIN2B	13605411	14024319
AMP212.01				ATF7IP	14409883	14542964
AMP212.01				PLBD1	14547864	14612058
AMP212.01				GUCY2C	14656843	14740696
AMP212.01				HIST4H4	14812201	14815332
AMP212.01				H2AFJ	14818616	14819612
AMP212.01				WBP11	14830681	14847668
AMP212.01				C12orf60	14847773	14868053
AMP212.01				C12orf69	14848851	14858383
AMP212.01				ART4	14873290	14887689
AMP212.01				MGP	14925119	14930025
AMP212.01				ERP27	14958241	14982750
AMP212.01				ARHGDIB	14986217	15005829
AMP212.01				PDE6H	15017245	15026066
AMP212.01				RERG	15151985	15265571
AMP212.01				PTPRO	15366754	15641602
AMP212.01				EPS8	15664343	15833601
AMP212.01				STRAP	15926608	15947670
AMP212.01				DERA	16000968	16081581
AMP212.01				SLC15A5	16233869	16316967
AMP212.01				MGST1	16391343	16408610
AMP212.01				LMO3	16592574	16652291
AMP212.01				RERGL	18125073	18134381
AMP212.01				PIK3C2G	18305741	18692617
AMP212.01				PLCZ1	18727383	18782258
AMP212.01				CAPZA3	18782312	18783388
AMP212.01				PLEKHA5	19173995	19420598
AMP212.01				AEBP2	19483900	19566440
AMP212.01				PDE3A	20413464	20725148
AMP212.01				SLCO1C1	20739666	20797585
AMP212.01				SLCO1B3	20854905	20960925
AMP212.01				AC087309.10	21059834	21134446
AMP212.01				SLCO1B1	21175403	21283995
AMP212.01	AMP213.01			SLCO1A2	21311651	21439638
AMP212.01	AMP213.01			IAPP	21417085	21423683
AMP212.01	AMP213.01			PYROXD1	21481878	21514549
AMP212.01	AMP213.01			RECQL	21513983	21548782
AMP212.01	AMP213.01			GOLT1B	21546016	21562358
AMP212.01	AMP213.01			C12orf39	21570508	21576724
AMP212.01	AMP213.01			GY'S2	21580390	21649048
AMP212.01	AMP213.01			LDHB	21679543	21702043
AMP212.01				KCNJ8	21809156	21819014
AMP212.01				ABCC9	21841590	21985603
AMP212.01				CMAS	22090426	22109869
AMP212.01				ST8SIA1	22245204	22378915
AMP212.01				KIAA0528	22492808	22588719
AMP212.01	AMP213.02			ETNK1	22688848	22781876
AMP212.01	AMP213.02	AMP214.01		SOX5	23576499	23993904
AMP212.01	AMP215.02	AMP214.01		C12orf67	24611165	24628369
AMP212.01		AMP214.01		DCAT1	24688043	24939499
AMP212.01		AMP214.01		LRMP	25096508	25152535
AMP212.01		AMP214.01		AC023510.16-1	25098108	25098326
AMP212.01		AMP214.01		CASC1	25140131	25239361
AMP212.01		AMP214.01		LYRM5	25239417	25249215
AMP212.01		AMP214.01		KRAS	25249449	25295121
AMP212.01				IFITD1	25520283	25597445
AMP212.01			AMP216.01	RASSF8	26003229	26124091
AMP212.01			AMP216.01	BHLHE41	26164228	26189113
AMP212.01			AMP216.01	SSDN	26230789	26377134
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	ITPR2	26379552	26877398
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	C12orf11	26949385	26982172
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	FGFR10P2	26982583	27020271
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	TM7SF3	27017528	27058405
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	MED21	27066750	27073949
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	C12orf71	27125257	27126679
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	STK38L	27288343	27370155
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	ARNTL2	27377255	27464733
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	C12orf70	27514832	27546384
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	PPFIBP1	27568312	27739763
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	AC009509.7-1	27740695	27741833
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	MRPS35	27754996	27800494
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	AC009509.7-2	27806944	27815458
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	KLHDC5	27824454	27847239
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	PTH LH	28002284	28016183
AMP212.01	AMP217.03		AMP216.01	CCDC91	28301400	28594365
			AMP216.01	TAR2	29267683	29376212
			AMP216.01	ERGIC2	29384868	29425410
			AMP216.01	OVCH1	29471771	29541886
			AMP216.01	TMTC1	29545024	29828959
				IPO8	30673190	30740018

Chromosom 12q

Auf dem q-Arm von Chromosom 12 fanden sich Zugewinne in 2 Prostatakarzinomen und in der Zelllinie BPH-1. Umschriebene kleinste, gemeinsam zugewonnene Bereiche fanden sich nicht.

3.13 Chromosom 13

Deletionen

Chromosom 13q

13q14

In diesem Bereich clusterten Deletionen in 12 Prostatakarzinomen mit einer Länge von etwa 17 bis 47 Megabasen. Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich überspannte ca. 4Mb und zentrierte um das RB1-Tumorsuppressor-Gen (roter Rahmen in Abbildung 139).

Die Analyse dieses Bereiches mithilfe der Heatmap-Darstellung (Abbildung 140) brachte keine neuen Erkenntnisse. Alle Deletionen waren nicht stark genug ausgeprägt, um auf eine homozygote Deletion schließen zu lassen, auch nicht in Form einzelner Peaks. Nicht einmal der in den Kopiezahlprofilen auffällige Peak in IGP55 (Abbildung 138) erschien hier als potentiell homozygot.

Abbildung 137: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 13q

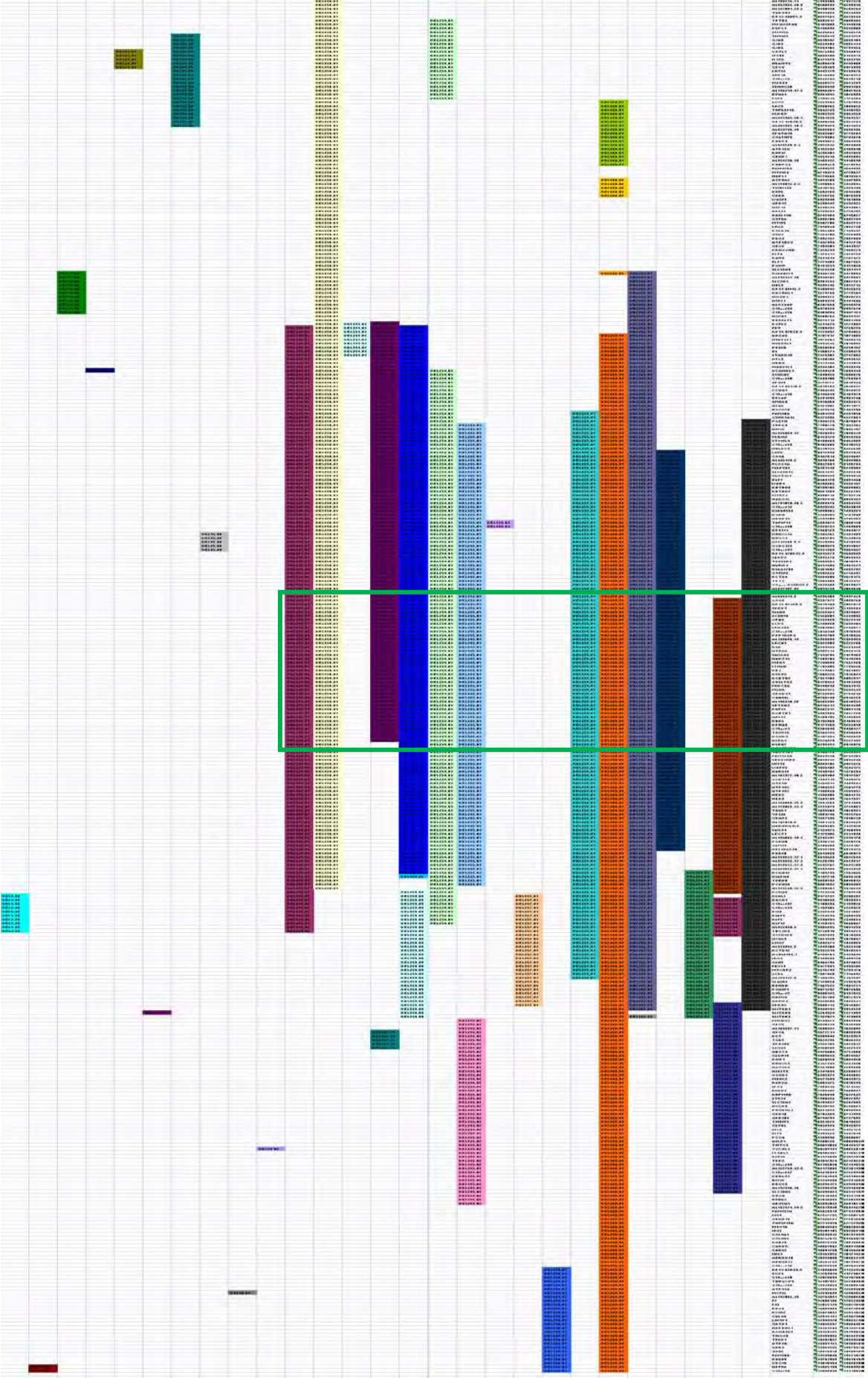
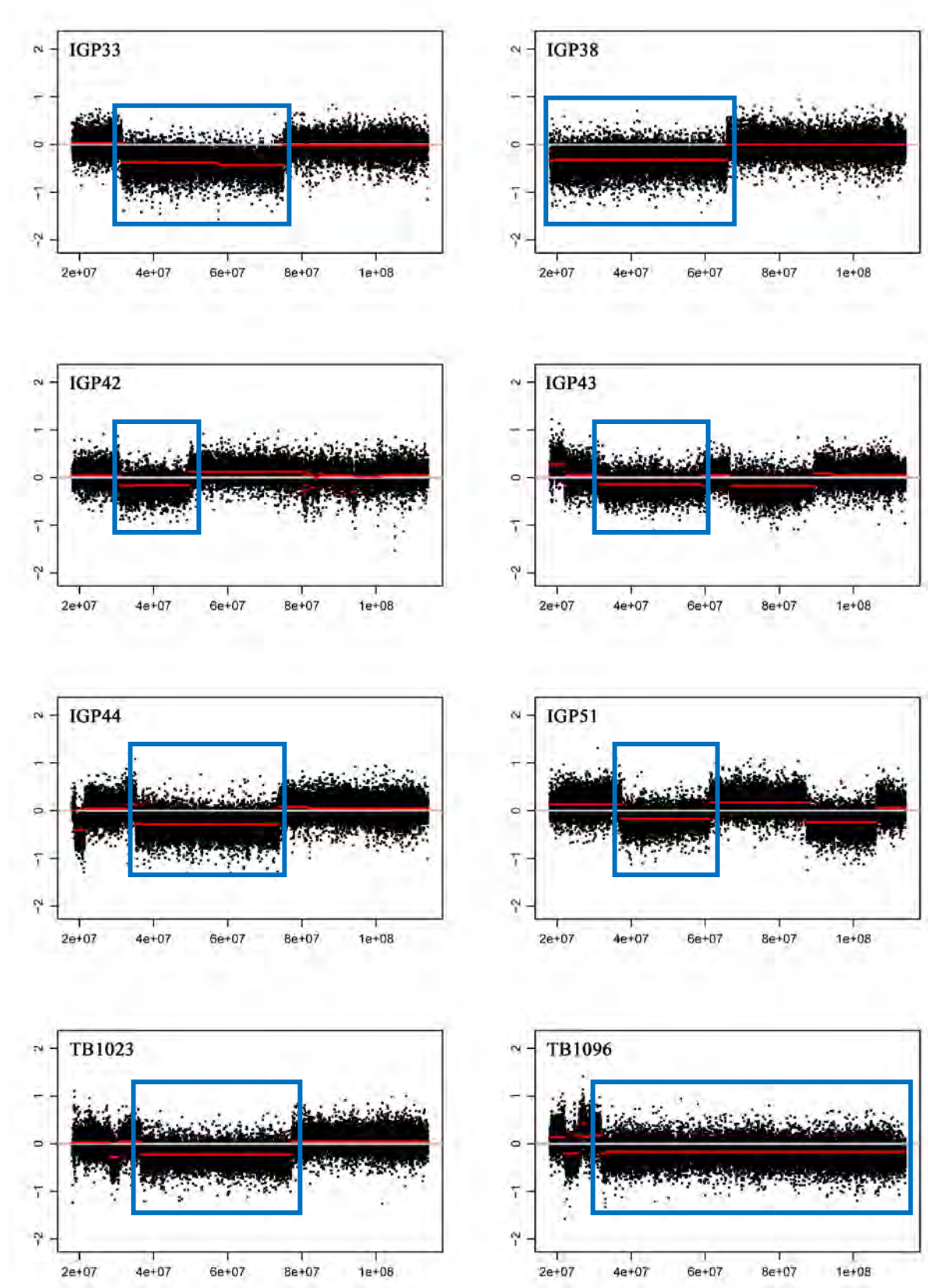


Abbildung 138: Kopiezahlprofile von Chromosom 13 mit 13q14 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



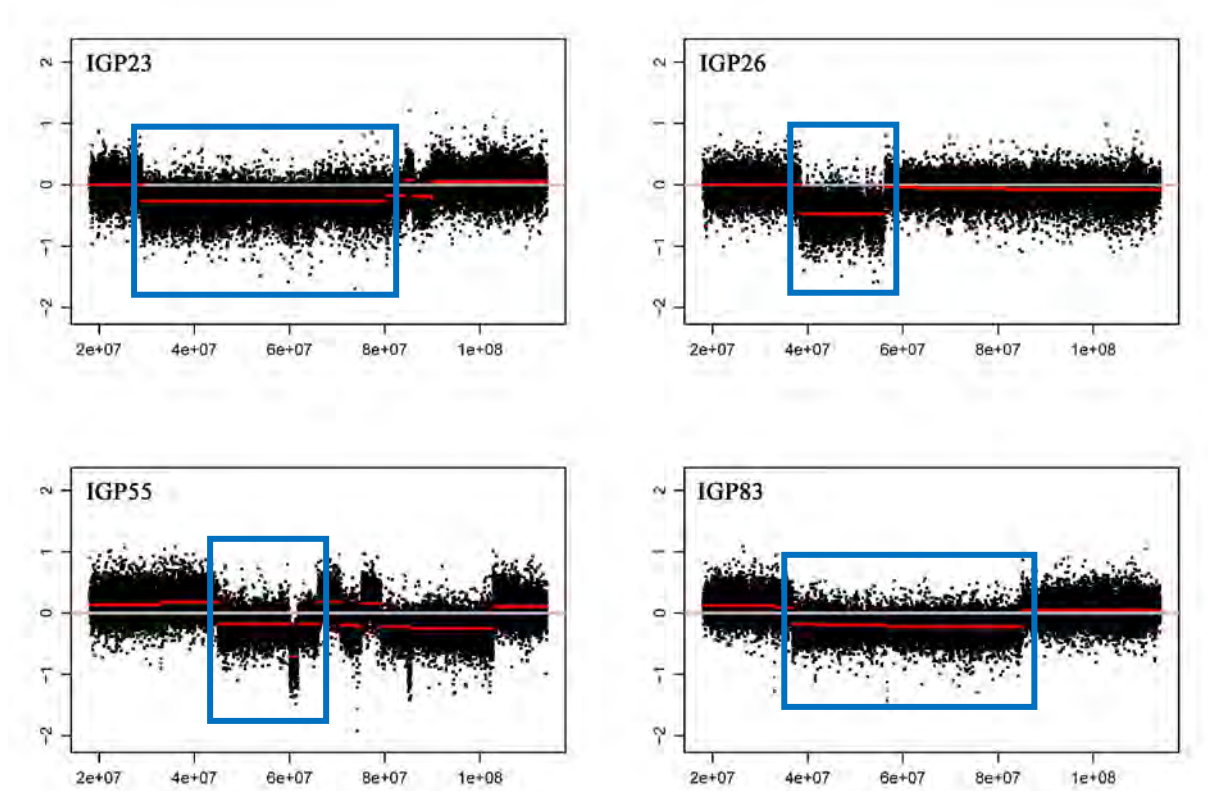


Abbildung 139: Kartierung der Deletionen auf 13q14

IGP33	IGP38	IGP42	IGP43	IGP44	IGP51	TB1023	TB1096	IGP23	IGP26	IGP55	IGP83			
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	COG3	44937072	45008760
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	RP11-351K3.2	45013433	45087875
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	SPERT	45174447	45186694
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	SLAH3	45252421	45323847
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	ZC3H13	45426601	45524895
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	CPB2	45525323	45577212
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	LCP1	45598060	45683484
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	LRRC63	45684084	45739071
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	C13orf18	45814140	45910326
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	PPP1R2P4	45815103	45910326
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	AL138686.14	45963033	45963393
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	LRCH1	46025304	46222786
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	ESD	46243393	46269368
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	HTR2A	46305514	46368176
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	SUCLA2	47414792	47473463
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	NUDT15	47509704	47519283
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	MED4	47548093	47567268
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	TRIM2	47775884	477954027
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	RB1	47775884	477954027
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	P2RY5	47863276	47916841
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	RCBTB2	47961104	48005317
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	CYSLTR2	48178952	48181499
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	FNDC3A	48448049	48681915
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	MLNR	48692475	48694514
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	CDADC1	48720099	48765619
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	CAB39L	48707090	48916263
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	AL136218.26	48905496	48918555
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	SETDB2	48916511	48964298
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	PHF11	48967817	49001118
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	RCBTB1	49004083	49057720
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	ARL11	49100436	49106009
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	EBPL	49132860	49163612
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	KPNA3	49171463	49265058
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	C13orf1	49384843	49408477
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	TRIM13	49469144	49490604
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	KCNRG	49487391	49493059
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	DEU1	49554378	49577432
DEL249.01	DEL250.01	DEL250.01	DEL253.01	DEL254.01	DEL255.01	DEL259.01	DEL260.04	DEL262.01	DEL263.01	DEL265.01	DEL266.01	DEU7	49555454	49566888

Abbildung 140: 13q14: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP38, IGP42, IGP43, IGP44, IGP51, TB1023, TB1096, IGP23, IGP26, IGP55, IGP83



Zugewinne

Chromosom 13q

Auf Chromosom 13 fanden sich Zugewinne in nur 2 Prostatakarzinomen. Umschriebene gemeinsam zugewonnene Bereiche fanden sich daher nicht.

3.14 Chromosom 14

Deletionen

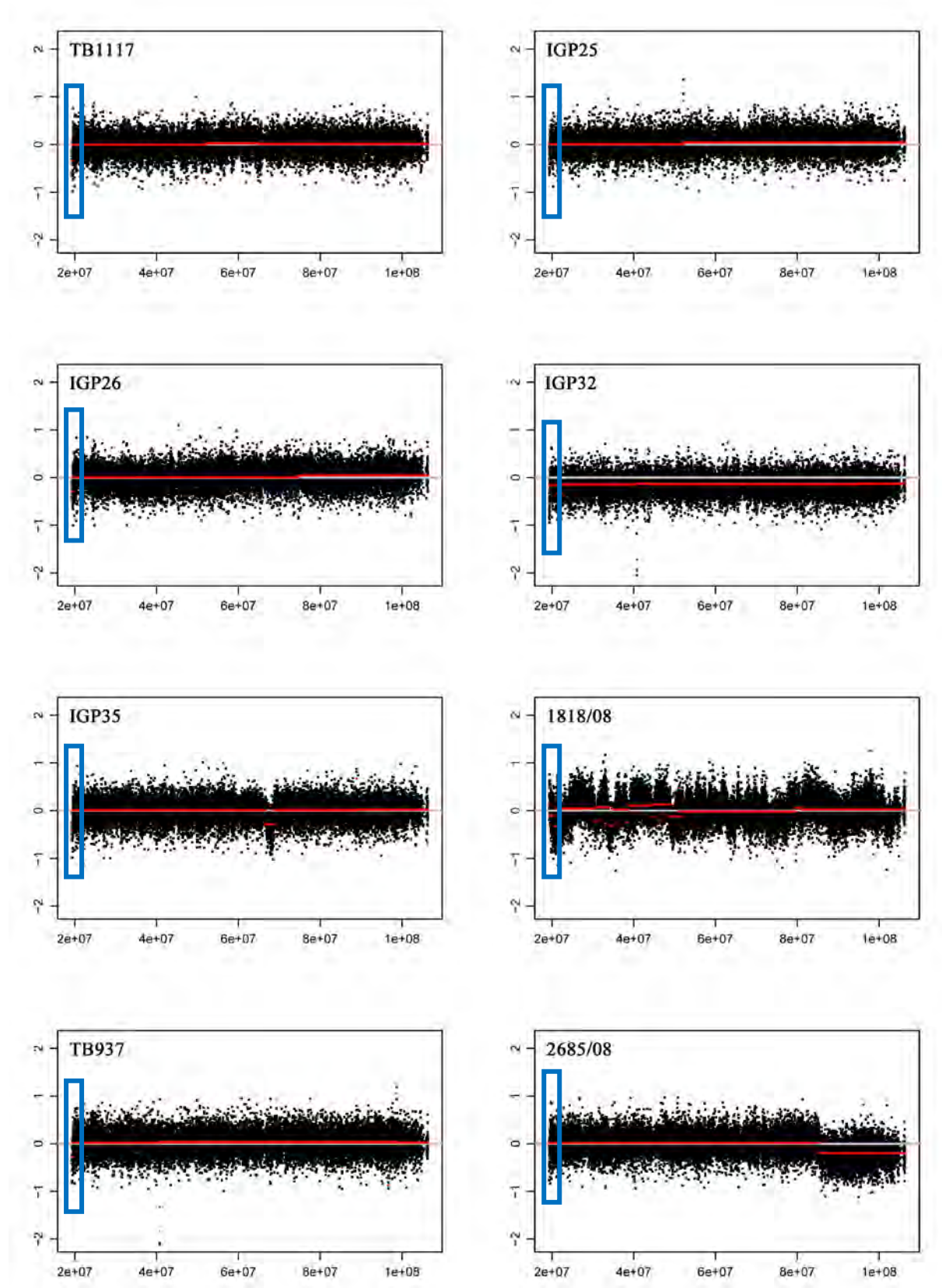
Chromosom 14q

14q11

Auf Chromosom 14q11 zeigte sich ein kleiner, etwa 200kb großer Bereich, der in 7 Prostatakarzinomen gemeinsam deletiert war (Abbildung 141). Die Größe der Deletionen war in fast allen Fällen auffällig ähnlich (172-221kb). Innerhalb des kleinsten gemeinsam deletierten Bereichs befand sich ein Cluster aus OR- Genen (Abbildung 142). Diese Gene kodieren für olfaktorische Rezeptoren. Eine Bedeutung für die Entstehung eines Prostatakarzinoms scheint somit ausgeschlossen.

Es ist bekannt, dass bei Genen für olfaktorische Rezeptoren Kopiezahlveränderungen sehr häufig sind. Deletionen werden hierbei mit einer höheren Frequenz gefunden als Zugewinne. Dieser Sachverhalt ist wohl in dem Kontext zu betrachten, dass der Mensch während der Evolution immer weniger auf seinen Geruchssinn angewiesen war und im Vergleich zum Schimpansen und anderen Säugetieren viele Gene für olfaktorische Rezeptoren verloren hat. Aber auch die interindividuelle genomische Variabilität der olfaktorischen Rezeptoren und die hiermit verbundenen unterschiedlichen Geruchsempfindungen der Menschen spiegeln sich hier wieder (156).

Abbildung 141: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q11 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



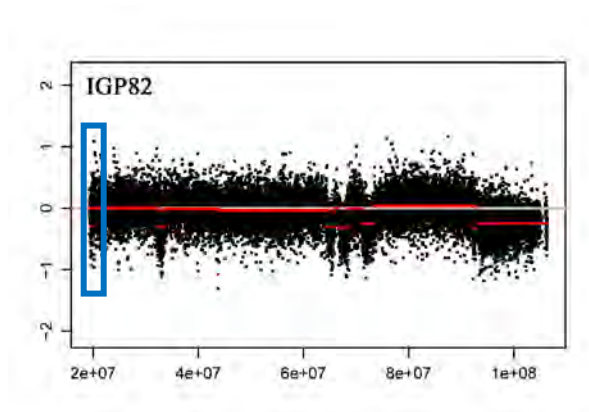


Abbildung 142: Kartierung der Deletionen auf 14q11

TB1117	IGP25	IGP26	IGP32	IGP35	1818/08	TB937	2685/08	IGP82				
									OR4H12P	19256885	19256845	
DEL27.02	DEL40.05	DEL41.05	DEL57.08	DEL267.01		DEL272.01	DEL273.01		OR4Q3	19285427	19286368	
DEL27.02	DEL40.05	DEL41.05	DEL57.08	DEL267.01		DEL272.01	DEL273.01		OR4H12P	19297909	19298787	
DEL27.02	DEL40.05	DEL41.05	DEL57.08	DEL267.01		DEL272.01	DEL273.01		OR4M1	19318322	19319263	
DEL27.02	DEL40.05	DEL41.05	DEL57.08	DEL267.01		DEL272.01	DEL273.01		OR4N2	19365448	19366371	
DEL27.02	DEL40.05	DEL41.05	DEL57.08	DEL267.01		DEL272.01	DEL273.01		OR4K2	19414267	19415211	
DEL27.02	DEL40.05	DEL41.05	DEL57.08	DEL267.01	DEL269.01	DEL272.01			OR4K5	19458606	19459577	
DEL27.02	DEL40.05	DEL41.05	DEL57.08	DEL267.01	DEL269.01	DEL272.01			OR4K1	19473666	19474601	
					DEL269.01			DEL275.01	OR4K13	19513316	19514384	
					DEL269.01			DEL275.01	OR4K14	19552260	19553192	
					DEL269.01			DEL275.01	OR4K13	19571843	19572757	
					DEL269.01			DEL275.01	OR4L1	19598044	19598982	
					DEL269.01			DEL275.01	OR4K17	19655406	19656437	
					DEL269.01			DEL275.01	OR4N5	19681735	19682661	
					DEL269.01				OR11G2	19735335	19736372	

Weitere Deletionen waren in 17 Prostatakarzinomen über den restlichen q-Arm verteilt. An 3 Stellen (14q24, 14q31 und 14q32) fanden sich überlappende Deletionen in zumindest jeweils 3 Fällen.

14q24

Auf Chromosom 14q24 wiesen 3 Prostatakarzinome Deletionen mit einem kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von 1,6Mb Länge auf. Die kürzeste Deletion umfasste 1,7Mb, die längste 39,4Mb (Abbildung 143).

Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich umfasste 15 Gene (Abbildung 144).

MPP5 (grüner Pfeil in Abbildung 145) kodiert für das Membrane Protein Palmitoylarnid 5, ein Protein der Membran-assoziierten Guanylat-Kinasen (MAGUK) Familie, der tumorsupprimierende Funktionen nachgesagt werden (157). MPP5 ist ein Gen, das für den Aufbau von Tight-Junctions und somit für die Zellpolarität benötigt wird. Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass in MPP5 Knockdown-Zellen der Transport von E-Cadherinen an die Zelloberfläche gestört ist, was auch den Aufbau von Adhärenzverbindungen negativ beeinflusst (158). Dies könnte vor allem in Hinblick auf eine Metastasierung von Karzinomen von Relevanz sein.

RDH11 (roter Pfeil in Abbildung 145) kodiert für die Retinol Dehydrogenase 11, die unter Anderem auch unter den folgenden Namen bekannt ist: „androgen-regulated short-chain dehydrogenase/reductase 1“ und „prostate short-chain dehydrogenase reductase 1“. Dieses Gen ist Androgen-reguliert und wird sowohl in nicht pathologisch veränderten als auch in neoplastischen Prostataen exprimiert (159). Es existieren bislang keine Studien, die eine Tumorrelevanz beweisen.

RAD51L1 (blauer Pfeil in Abbildung 145) kodiert für ein Protein, das in der DNA-Reparatur durch homologe Rekombination eine Rolle spielt (160). Eine Überexpression von Genen der RAD51-Familie hat in verschiedenen Zelltypen und Organismen ein breites Spektrum an Folgen, was von einer gesteigerten Resistenz gegenüber DNA-Schäden bis hin zur Apoptose reicht (161). Eine Rolle als Tumorsuppressorgen ist also denkbar.

Die Analyse dieses Bereiches mithilfe der Heatmap-Darstellung brachte keine neuen Erkenntnisse. Interessant war, dass die Fälle TB1023 und IGP82 centromerisch des gemeinsam deletierten Bereiches auf der Heatmap kaum Grün- oder Blaufärbung zeigten, obwohl beide Fälle deletiert sein sollten. Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass es sich hier jedoch nur um einen Bereich handelte, auf dem wenige SNP-Marker vorhanden sind, weshalb keine starke Färbung vorliegen kann.

Abbildung 143: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q24 Deletionen

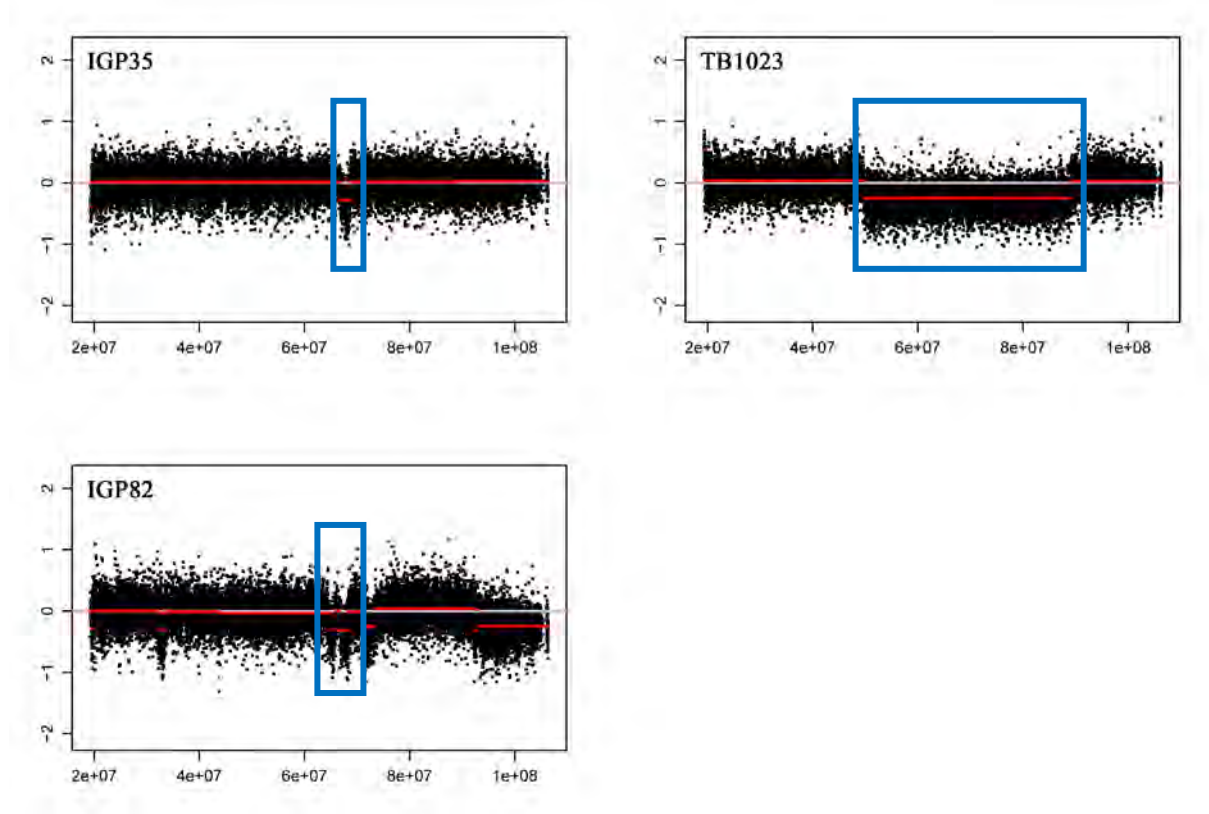
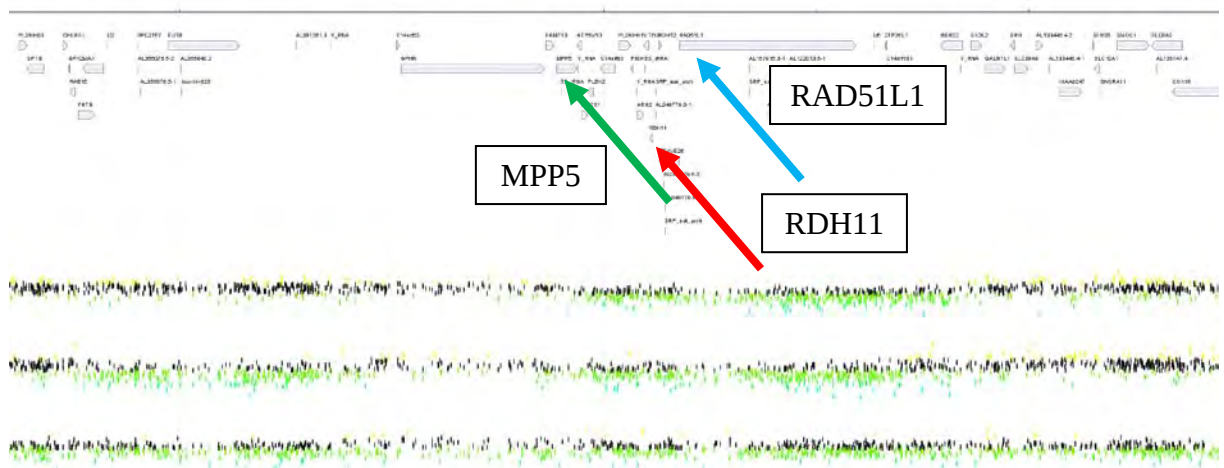


Abbildung 144: Kartierung der Deletionen auf 14q24

IGP35				TB1023 IGP82			
				DEL274.01		GPX2	64475959 64479197
				DEL274.01	DEL275.04	RAB15	64482288 64508551
				DEL274.01	DEL275.04	FNTB	64523260 64599122
				DEL274.01	DEL275.04	MAX	64542645 64638980
				DEL274.01	DEL275.04	RPL21P7	64803109 64804170
				DEL274.01	DEL275.04	AL355076.5-2	64805300 64807938
				DEL274.01	DEL275.04	FUT8	64947063 65279714
				DEL274.01		C14orf53	66022842 66035023
				DEL274.01	DEL275.05	GPHN	66043878 66718268
				DEL274.01	DEL275.05	FAM74B	66725889 66766020
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	MPP5	66777774 66872288
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	ATP6V1D	66874343 66896344
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	EIF2S1	66896787 66922986
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	PLEK2	66923455 66948581
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	C14orf83	66983554 67051955
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	PLEKHH1	67069761 67126008
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	PIGH	67125776 67136770
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	ARG2	67156332 67188190
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	VTI1B	67187622 67211301
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	RDH11	67213274 67232213
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	RDH12	67258943 67270920
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	ZFYVE26	67263844 67353055
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	RAD51L1	67356262 68187315
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	ZFP36L1	68325077 68331206
DEL267.02				DEL274.01	DEL275.05	C14orf181	68332264 68332764
DEL267.02				DEL274.01		ACT1N1	68410793 68515763
DEL267.02				DEL274.01		WDR22	68587395 68689502
				DEL274.01		EXDL2	68727981 68778828

Abbildung 145: 14q24: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP35, TB1023, IGP82



14q31

Auf der Bande 14q31 definierten 3 Deletionen mit einer Länge von 3,7Mb bis 39,4Mb einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von 2,7Mb Länge, der 6 Gene beinhaltet (Abbildung 147).

PTPN21 kodiert für ein Protein der Familie der Protein-Tyrosin-Phosphatasen. Diese sind bekannt dafür, diverse zelluläre Prozesse zu regulieren, darunter das Zellwachstum, die Differenzierung sowie die Mitose, was auch einen Einfluss auf die onkogene Transformation haben kann (162).

Abbildung 146: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q31 Deletionen

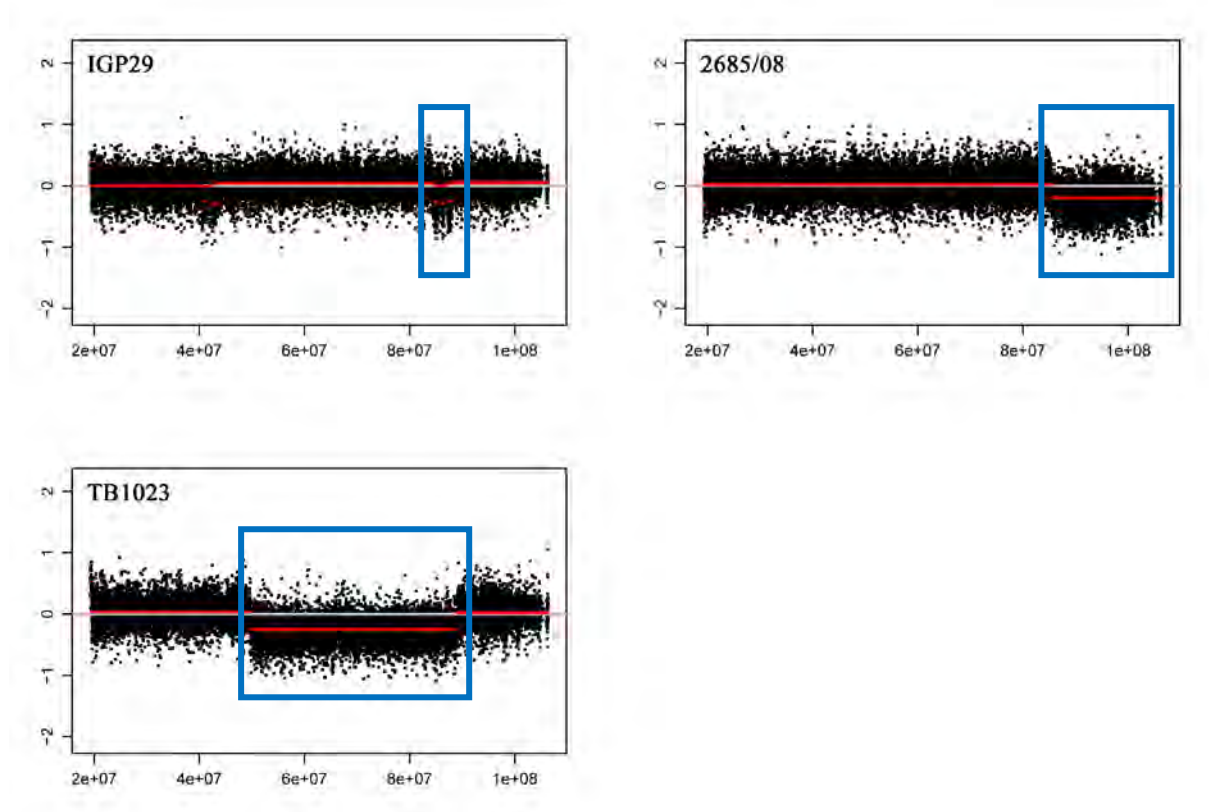


Abbildung 147: Kartierung der Deletionen auf 14q31

IGP29				2685/08				TB1023			
				DEL274.01		SEL1L	81007646	81069886			
DEL54.08				DEL274.01		AL049775.2	85061230	85066085			
DEL54.08				DEL274.01		FLRT3	85066344	85464033			
DEL54.08			DEL273.02	DEL274.01		GALC	87469113	87529660			
DEL54.08			DEL273.02	DEL274.01		GPR65	87541249	87548164			
DEL54.08			DEL273.02	DEL274.01		KCNK10	87721008	87863004			
DEL54.08			DEL273.02	DEL274.01		SPATA7	87921765	87974555			
DEL54.08			DEL273.02	DEL274.01		PTPN21	88001875	88086719			
DEL54.08			DEL273.02	DEL274.01		ZC3H14	88099067	88158368			
			DEL273.02	DEL274.01		EMES	88156938	88326910			
			DEL273.02	DEL274.01		TTC8	88360731	88414087			
			DEL273.02	DEL274.01		FOXN3	88692282	88953207			
			DEL273.02			C14orf143	89331669	89490827			

14q32

Auch auf der Bande 14q32 bildeten wieder 3 Deletionen (Abbildung 148) einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von 872kb Länge, der durch die kürzeste der 3 Deletionen definiert wurde (TB1177). Die längste Deletion umfasste 20,9Mb. Im kleinsten gemeinsam deletierten Bereich lagen 7 Gene (Abbildung 149).

PPP2R5C kodiert für ein Protein, das der Familie der Phosphatase 2A, regulatorische Untereinheit B angehört. PPP2R5C ist in der Lage, Zell-Proliferation und Zell-Transformation in der Abwesenheit von p53 durch einen bisher unbekannten Mechanismus zu inhibieren. In der Anwesenheit von p53 bildet sich ein Komplex, der THR55 von p53 dephosphoryliert und so ebenfalls die Zell-Proliferation inhibiert (163).

Abbildung 148: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q32 Deletionen

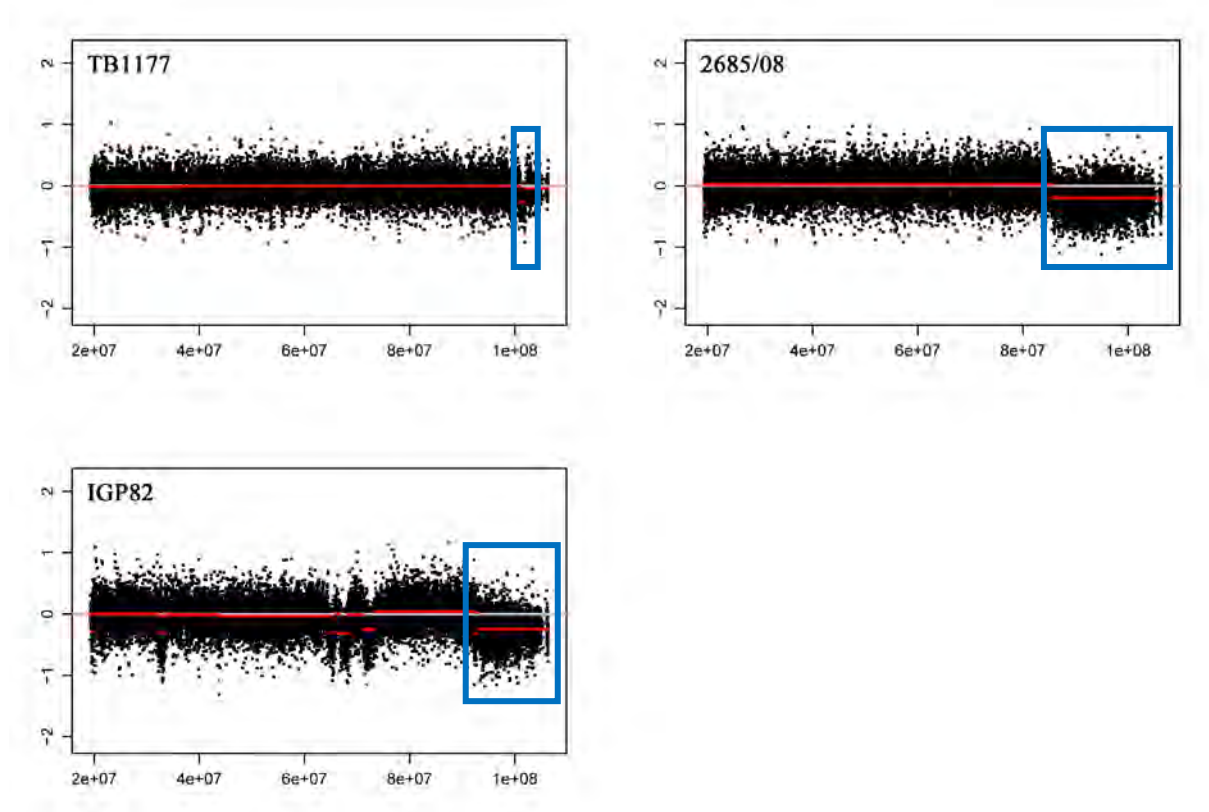


Abbildung 149: Kartierung der Deletionen auf 14q32

TB1177	2685/08	IGP82				
	DEL273.02	DEL275.08	RTL1	100417056	100410306	
DEL18.13	DEL273.02	DEL275.08	DIO3	101097665	101098501	
DEL18.13	DEL273.02	DEL275.08	PPP2R5C	101297975	101463828	
DEL18.13	DEL273.02	DEL275.08	DYNC1H1	101500734	101586888	
DEL18.13	DEL273.02	DEL275.08	HSP90AA2	101617139	101675494	
DEL18.13	DEL273.02	DEL275.08	WDR20	101675965	101759760	
DEL18.13	DEL273.02	DEL275.08	RAGE	101762375	101841284	
DEL18.13	DEL273.02	DEL275.08	ZNF839	101855849	101878797	
	DEL273.02	DEL275.08	AL137223.4-3	101884370	101893000	

Zugewinne

Auf dem gesamten Chromosom 14 kam es nur zu 3 Zugewinnen in einem Prostatakarzinom und einer Zelllinie (DU145). Somit gab es keine gemeinsam zugewonnenen Bereiche.

3.15 Chromosom 15

Deletionen

Chromosom 15q

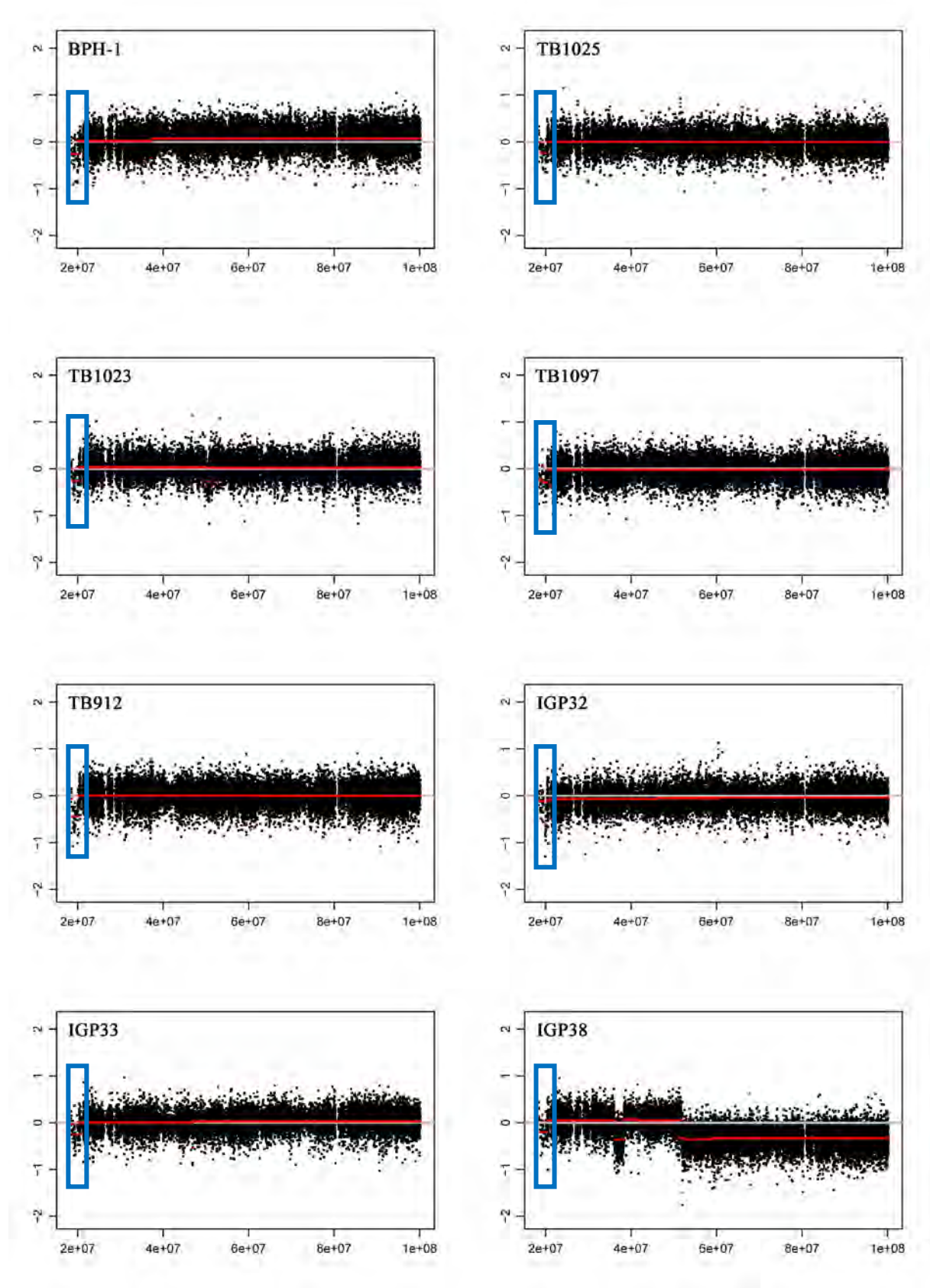
15q11

Ein besonders auffälliger Bereich fand sich auf 15q11, wo in 10 Prostatakarzinomen eine nahezu identische Deletion (1,3Mb-2Mb, zusätzlich einmal 237kb im gleichen Bereich (IGP32)) zu sehen war (Abbildung 150). Die Gene in diesem Bereich gehören teilweise zur

selben Familie wie die Gene auf 14q11 (Olfaktorische Rezeptoren). Kopiezahlveränderungen sind hier also weder unüblich noch pathologisch (siehe 14q11).

Die restlichen in diesem Bereich liegenden Gene scheinen ebenfalls nicht für das Tumorgeschehen relevant zu sein.

Abbildung 150: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q11 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



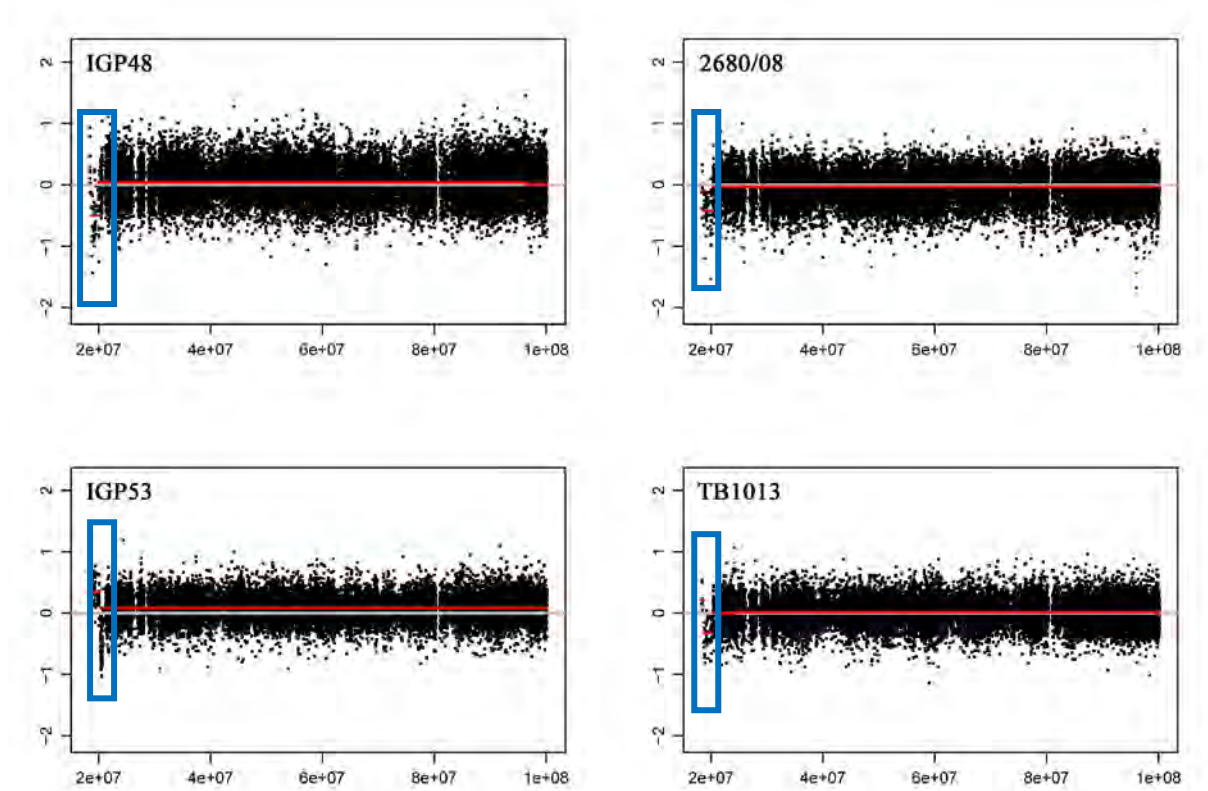


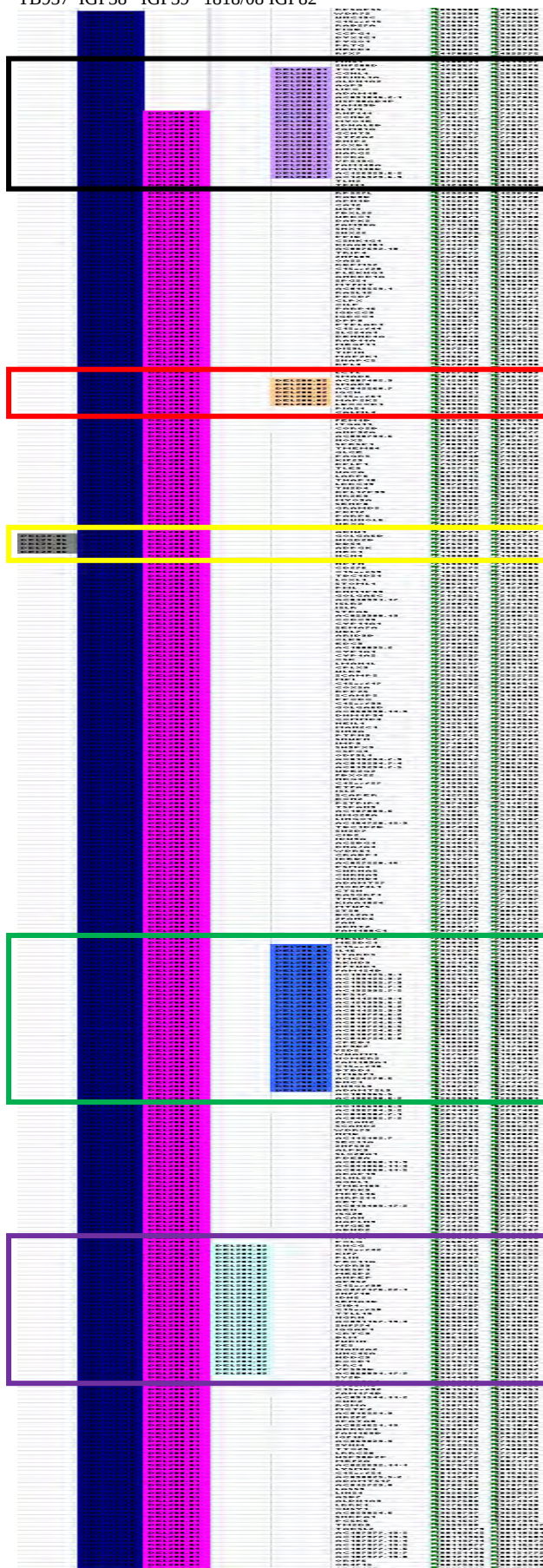
Abbildung 151: Kartierung der Deletionen auf 15q11

BPH-1	TB1025	TB1023	TB1097	TB912	IGP32	IGP33	IGP38	IGP48	2680/08	IGP53	TB1013			
DEL2.06			DEL24.04									AC138701.3-1	18343819	18353093
DEL2.06			DEL24.04									VSI67	18429923	18430368
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09		DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	HERC2P2	18848558	18971443
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09		DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	AC131280.9-2	18998028	18998402
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09		DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	AC131280.9-3	18999511	19007128
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09		DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	AC131280.9-4	19027714	19041033
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09		DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	POTEC	19305253	19336667
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09		DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	AC126335.16-3	19501231	19590127
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09		DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	AC126335.16-4	19624910	19634453
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09	DEL57.09	DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	OR4N4	19804548	19885172
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09	DEL57.09	DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	OR4M2	19869940	19870881
DEL2.06	DEL10.05	DEL14.1	DEL24.04	DEL26.09	DEL57.09	DEL277.01	DEL279.01	DEL282.01	DEL286.01		DEL289.01	VSI66	19974266	19974743
			DEL24.04			DEL277.01	DEL279.01		DEL286.01			AC116165.7-2	20253724	20267066
			DEL24.04			DEL277.01	DEL279.01		DEL286.01			AC116165.7-3	20287610	20294983
			DEL24.04			DEL277.01	DEL279.01		DEL286.01			AC116165.7-4	20294732	20297366
										DEL287.01		TUBGCP5	20384836	20425331
										DEL287.01		CYFIP1	20444104	20555043
										DEL287.01		NIPA2	20556790	20585849
										DEL287.01		NIPA1	20594720	20637877
												WHAMML1	20739172	20759858

15q21-15q26

Auf Chromosom 15 zeigten sich weiterhin in zwei Fällen (IGP38, 48,4Mb und IGP39, 43,1Mb) große Deletionen im Bereich 15q21-15q26. 3 weitere Fälle zeigten 5 kleinere Deletionen innerhalb dieses Bereiches, die nicht in genleeren Bereichen lagen (insgesamt 8) und somit kleinste gemeinsam deletierte Bereiche bildeten (TB937, 1818/08 und 3xIGP82)

Abbildung 152: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 15q21-26
TB937 IGP38 IGP39 1818/08 IGP82



15q22

Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich auf der Bande 15q22 wurde zusätzlich zu den großen Deletionen in IGP38 und IGP39 von IGP82 gebildet (Abbildung 153). Die Deletion in IGP82 erstreckte sich über 5,8Mb, der kleinste gemeinsam deletierte Bereich über 3,7Mb. Dieser beinhaltete 15 Gene (Abbildung 154).

Abbildung 153: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q22 Deletionen

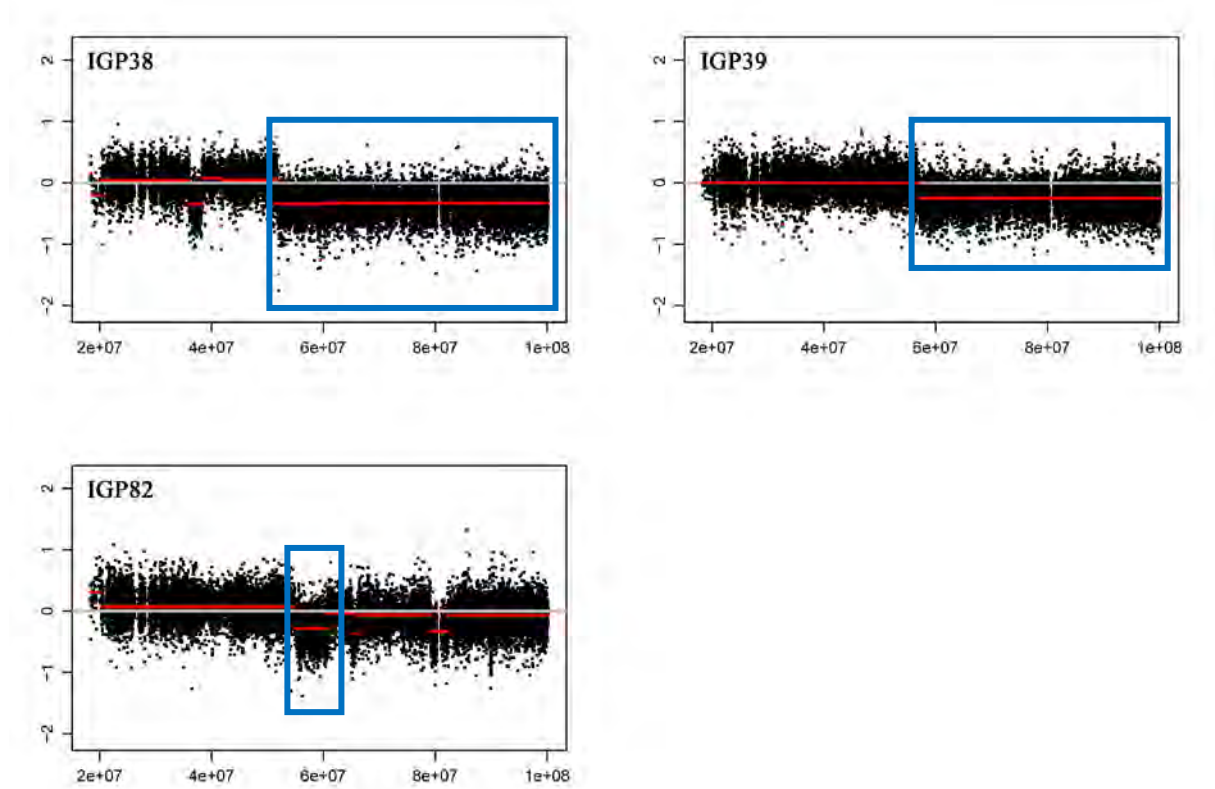


Abbildung 154: Kartierung der Deletionen auf 15q22

IGP38		IGP39		IGP82			
DEL279.03					ZNF280D	54709671	54813576
DEL279.03				DEL288.01	TCF12	54998125	55368004
DEL279.03				DEL288.01	CGNL1	55455997	55630212
DEL279.03				DEL288.01	GRINL1A	55671406	55815085
DEL279.03				DEL288.01	ALDH1A2	56032920	56145908
DEL279.03				DEL288.01	AQP9	56217700	56265402
DEL279.03				DEL288.01	LIPC	56490060	56648365
DEL279.03				DEL288.01	ADAM10	56675802	56829469
DEL279.03				DEL288.01	AC091046.2-1	56765871	56767069
DEL279.03				DEL288.01	HSP90AB4P	56770594	56772616
DEL279.03				DEL288.01	FAM63B	56850685	56937024
DEL279.03				DEL288.01	SLTM	56958537	57013144
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	RNF111	57067157	57176541
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	CCNB2	57184612	57204535
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	MYO1E	57215461	57452362
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	LDHAL6B	57286334	57287997
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	FAM81A	57517664	57603043
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	GCNT3	57691275	57700315
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	GTF2A2	57718357	57737011
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	BNIP2	57738637	57769025
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	FOXB1	58083713	58085434
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	ANXA2	58426625	58477477
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	NARG2	58499100	58558636
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	RORA	58576755	59308709
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	VPS13C	59931884	60139939
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	FAM148A	60146468	60150401
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	FAM148B	60243029	60244774
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	AC126323.6-2	60322074	60323649
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	AC126323.6-3	60325924	60333812
DEL279.03	DEL280.01			DEL288.01	TLN2	60726802	60923883

15q23

Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich auf der Bande 15q23 wurde ebenfalls zusätzlich zu den großen Deletionen in IGP38 und IGP39 von IGP82 gebildet (Abbildung 155). Die Deletion in IGP82 erstreckte sich über 996kb und definierte den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich. Dieser beinhaltete 5 Gene (Abbildung 156).

Abbildung 155: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q23 Deletionen

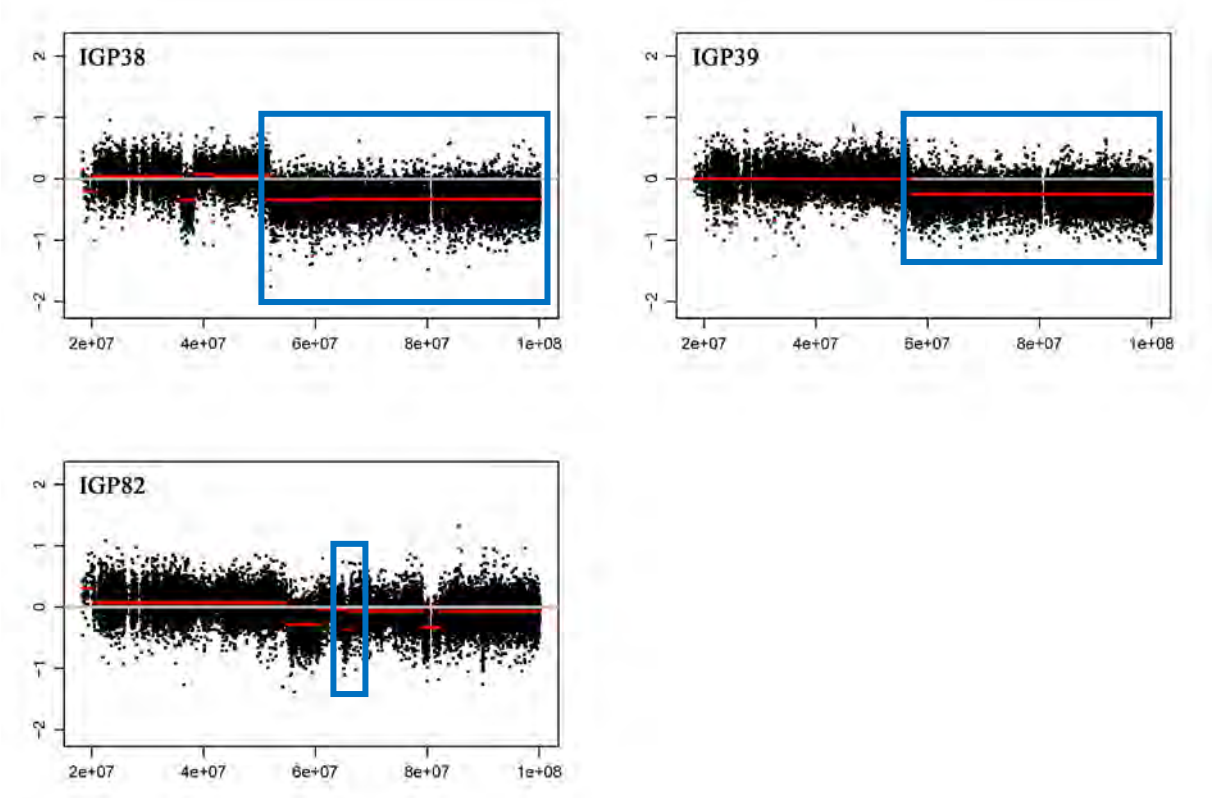


Abbildung 156: Kartierung der Deletionen auf 15q23

IGP38		IGP39		IGP82	
	DEL288.01		SMAD6	64781688	64861377
DEL379.02	DEL280.01		DEL288.02 AC087482.9	65123616	65123969
DEL379.02	DEL280.01		DEL288.02 SMAD3	65145249	65274586
DEL379.02	DEL280.01		DEL288.02 AC012568.7	65281065	65334063
DEL379.03	DEL280.01		DEL288.02 IQCH	65334221	65581193
DEL379.03	DEL280.01		DEL288.02 C15orf61	65600632	65605946
DEL379.05	DEL280.01		DEL288.02 MAP2K5	65622075	65886506
DEL379.05	DEL280.01		DEL288.02 LBXCOR1	65899096	65913228
DEL379.05	DEL288.01		PIAS1	66193822	66267456

15q24

Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich auf der Bande 15q24 wurde zusätzlich zu den großen Deletionen in IGP38 und IGP39 von TB937 gebildet (Abbildung 157). Die Deletion in TB937 erstreckte sich über 563kb und definierte den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich. Dieser beinhaltete 5 Gene (Abbildung 158).

Abbildung 157: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q24 Deletionen

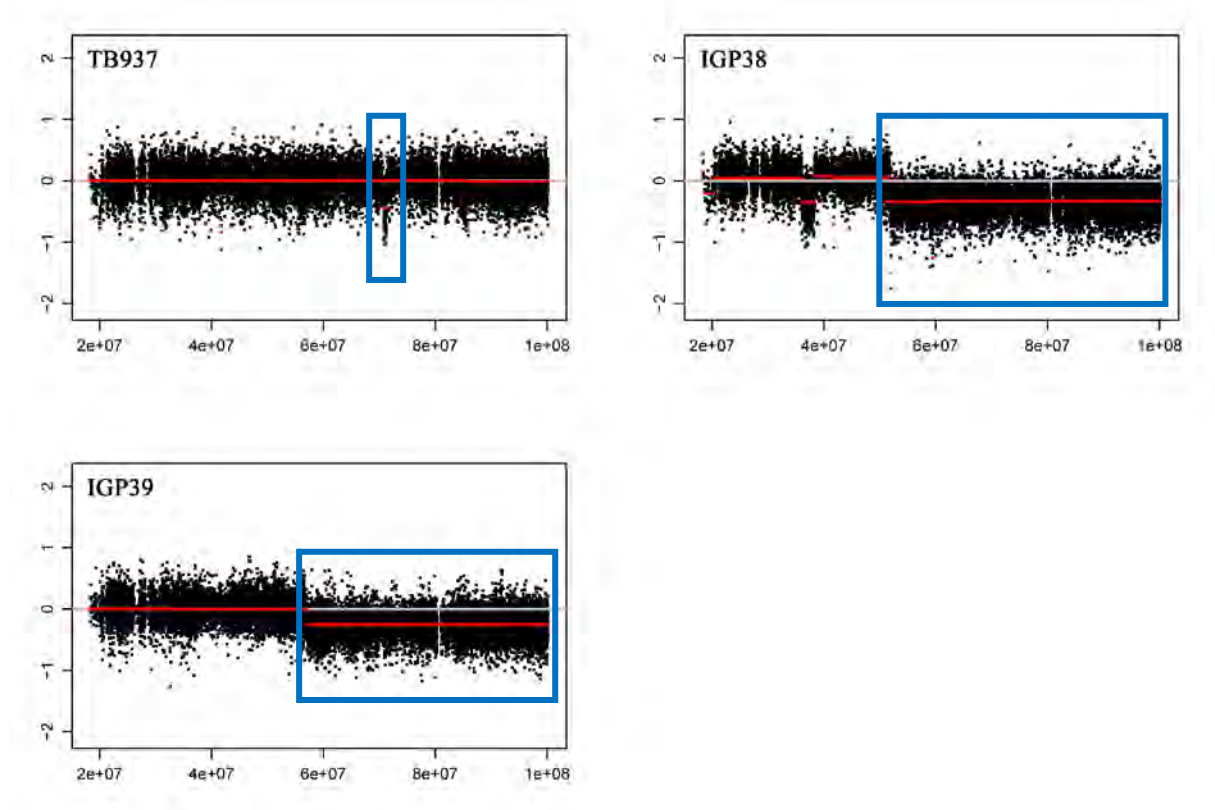


Abbildung 158: Kartierung der Deletionen auf 15q24

TB937	IGP38	IGP39				
DEL29.06	DEL279.03	DEL280.01		ARH1	70559721	70602077
DEL29.06	DEL279.03	DEL280.01		GOLGA8B	70734092	70746791
DEL29.06	DEL279.03	DEL280.01		HIGD2B	70755208	70765543
DEL29.06	DEL279.03	DEL280.01		BBS4	70765601	70817869
DEL29.06	DEL279.03	DEL280.01		ADPGK	70830763	70863114
DEL29.06	DEL279.03	DEL280.01		NEO1	71131928	71384596
DEL29.06	DEL279.03	DEL280.01		HCN4	71400000	71418230

15q25

Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich auf der Bande 15q25 wurde zusätzlich zu den großen Deletionen in IGP38 und IGP39 wieder von IGP82 gebildet (Abbildung 159). Die Deletion in IGP82 erstreckte sich über 3Mb und definierte den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich. Dieser beinhaltete 19 Gene (Abbildung 160).

Abbildung 159: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q25 Deletionen

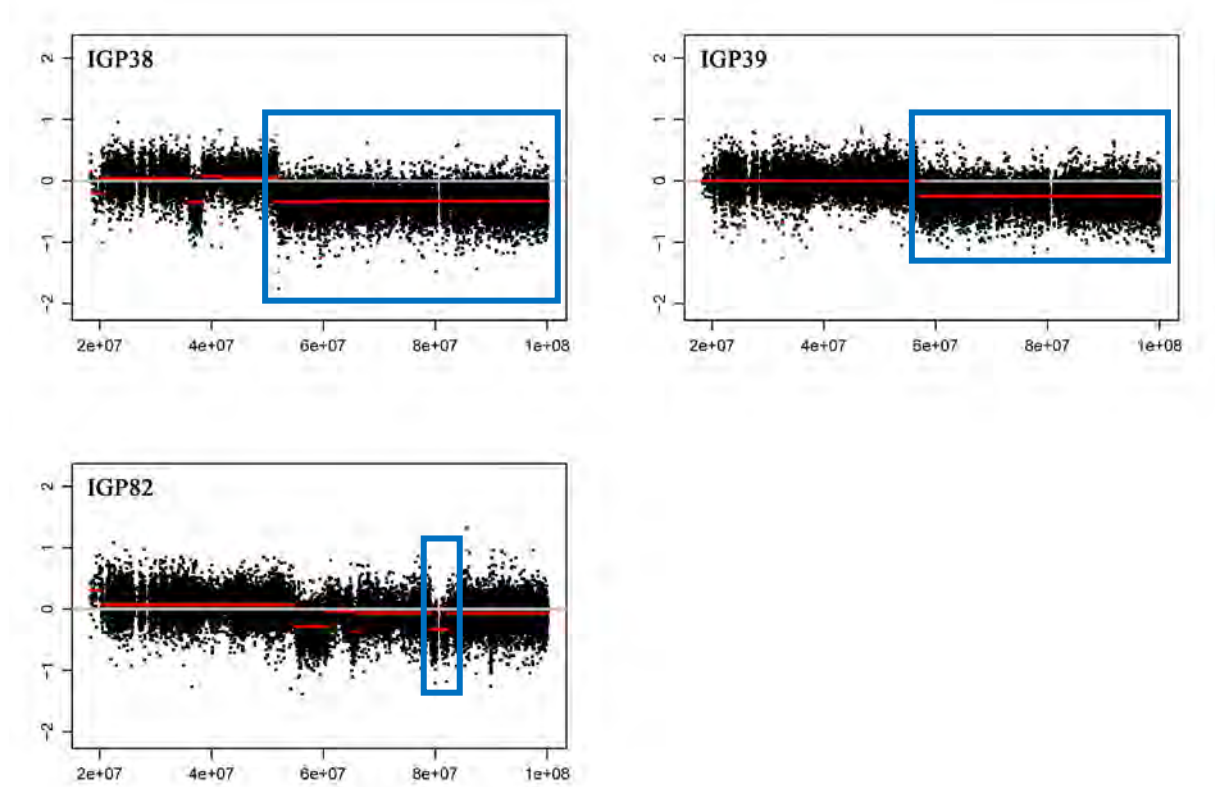


Abbildung 160: Kartierung der Deletionen auf 15q25

IGP38

IGP39

IGP82

DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	MESDC1	79881828	79883488
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	C15orf26	79213699	79228570
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	IL16	79276274	79393454
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	STARD5	79392069	79403579
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	TMC3	79411746	79453510
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	RKHD3	80121183	80125416
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	EFTUD1	80209616	80342159
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	FAM154B	80342195	80364317
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC139425.3-1	80423526	80424708
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC139425.3-2	80451514	80535839
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC135995.7-3	80509240	80518615
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC135995.7-4	80543906	80556454
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC135995.7-5	80551134	80585378
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	RPS17	80608216	80611920
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC011295.3-1	80741877	80772852
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC126339.6-2	80767534	80780079
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC011295.3-2	80780956	80782278
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC011295.3-3	80783381	80785274
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC010724.6-2	80895765	80905140
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC010724.6-3	80925296	80927189
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC010724.6-4	80928293	80929615
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC010724.6-5	80930492	80943038
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC010724.6-6	80937720	80979956
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC010724.6-7	80985634	80992216
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC010724.6-8	81002559	81006263
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	CPEB1	81009009	81113783
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AP3B2	81125089	81175689
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	FSD2	81225078	81271860
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	WHAMM	81275027	81300667
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	HOMER2	81314792	81412481
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	FAM103A1	81445975	81450795
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	C15orf40	81464398	81471362
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	BTBD1	81476189	81527110
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	TM6SF1	81567403	81596769
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC024270.6	81597934	81667774
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	BNC1	81715659	81744472
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	SH3GL3	81907287	82078495
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	ADAMTSL3	82113842	82499598
DEL279.03	DEL280.01		DEL288.03	AC103965.5	82540911	82564525

15q26

Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich auf der Bande 15q26 wurde zusätzlich zu den großen Deletionen in IGP38 und IGP39 von 1818/08 gebildet (Abbildung 161). Die Deletion in 1818/08 erstreckte sich über 1,6Mb und definierte den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich. Dieser beinhaltete 29 Gene (Abbildung 162).

Abbildung 161: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q26 Deletionen

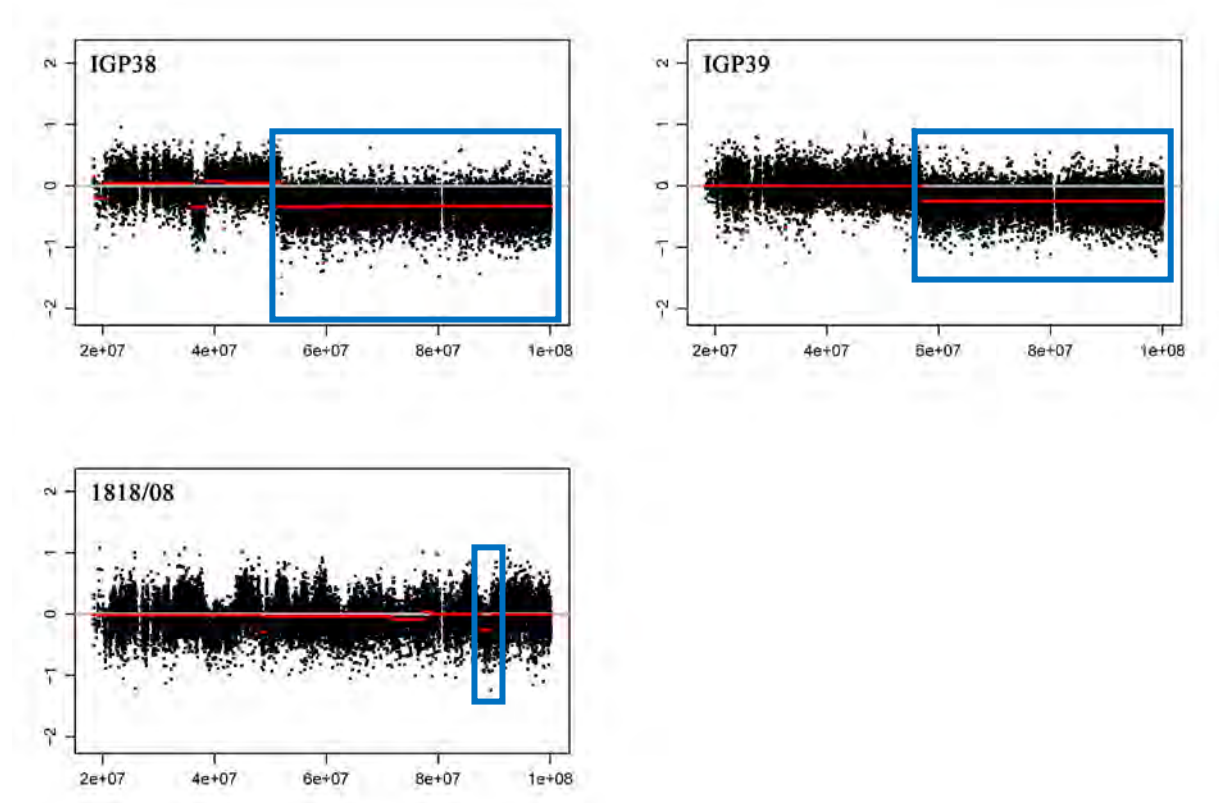


Abbildung 162: Kartierung der Deletionen auf 15q26

IGP38	IGP39	1818/08	
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	POLG 87668577 87679838
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	RHCG 87815646 87840819
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	C15orf42 87919822 87972255
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	KIF7 87972211 87992583
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	PLIN 88008607 88023595
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	PEX11A 88027318 88035012
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	WDR93 88035032 88087870
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	MESP1 88094111 88095547
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	MESP2 88120593 88122979
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	ANPEP 88129131 88159076
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	AP3S2 88177793 88238206
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	C15orf38 88244836 88257163
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	AC027176.22-1 88245111 88256923
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	ZNF710 88345756 88425029
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	IDH2 88428220 88446712
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	SEMA4B 88529156 88573583
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	CIB1 88574487 88578160
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	C15orf58 88582726 88586316
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	TTL13 88593766 88603303
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	NGRN 88609899 88616447
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	AC091167.19-4 88638582 88640008
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	ZNF774 88696481 88706833
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	IQGAP1 88732477 88846479
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	CRTC3 88874202 88989581
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	BLM 89061583 89159690
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	FURIN 89212889 89227691
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	FES 89228703 89240010
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	MAN2A2 89248424 89266818
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	UNC45A 89274414 89298326
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	HDDC3 89275152 89276803
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	RCCD1 89299110 89307357
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	PRC1 89310279 89338814
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	VPS33B 89342778 89366837
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	AC068831.17-2 89375985 89376671
DEL279.01	DEL280.01	DEL284.02	SV2B 89444519 89445543

Zugewinne

Zugewinne fanden sich nur in einem Prostatakarzinom (IGP57).

3.16 Chromosom 16

Deletionen

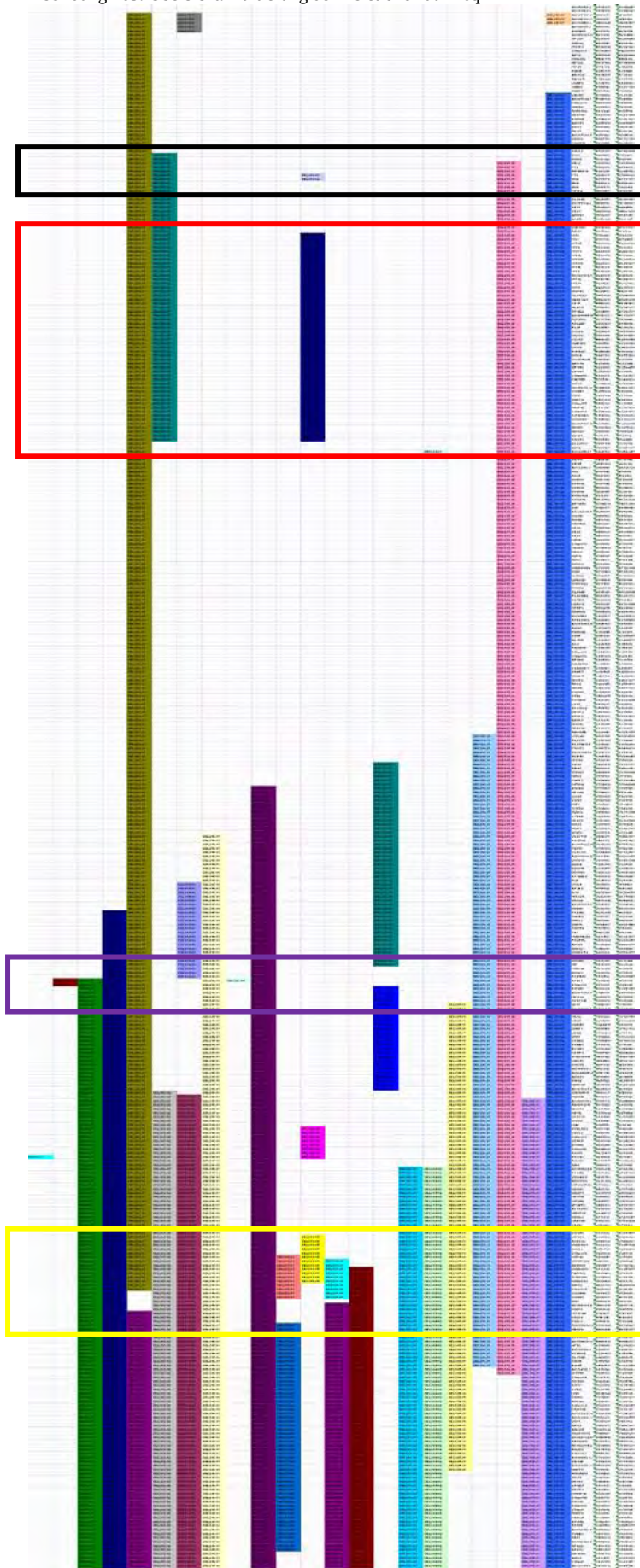
Chromosom 16p

Auf Chromosom 16p fanden sich keine auffälligen Bereiche.

Chromosom 16q

Auf Chromosom 16q fanden sich mehrere auffällig deletierte Bereiche, die vor allem durch sehr lange Deletionen geprägt waren. Kleinste gemeinsam deletierte Bereiche fanden sich auf den Banden 16q12-16q13 und 16q24 (mit möglichem Zielgen auf 16q22).

Abbildung 163: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 16q



16q12-16q13

In diesem Bereich zeigten 5 von 72 analysierten Prostatakarzinomen eine Deletion (Abbildung 164). Die Größe dieser Deletionen schwankte zwischen etwa 2Mb (IGP49) und 41Mb. Die 2Mb umfassende Deletion in IGP49 markierte gleichzeitig den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich. In diesem Bereich fanden sich insgesamt 48 Gene (Abbildung 166). In IGP49 zeigte sich zusätzlich ein kleiner Peak etwa 300kb centromerwärts der 2 Megabasen-Deletion. In diesem kleinen Peak lagen nur die Gene FTO und IRX3 (Abbildung 165). Obwohl solche kleinen Deletionen mit nur wenigen Genen potentiell sehr interessant sein können, ist es auch denkbar, dass es sich in diesem Fall in Wirklichkeit um eine große durchgehende Deletion handelt und das scheinbare Fehlen der Deletion zwischen den beiden Segmenten eher ein Chipartefakt sein könnte.

Abbildung 164: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16q12-13 Deletionen

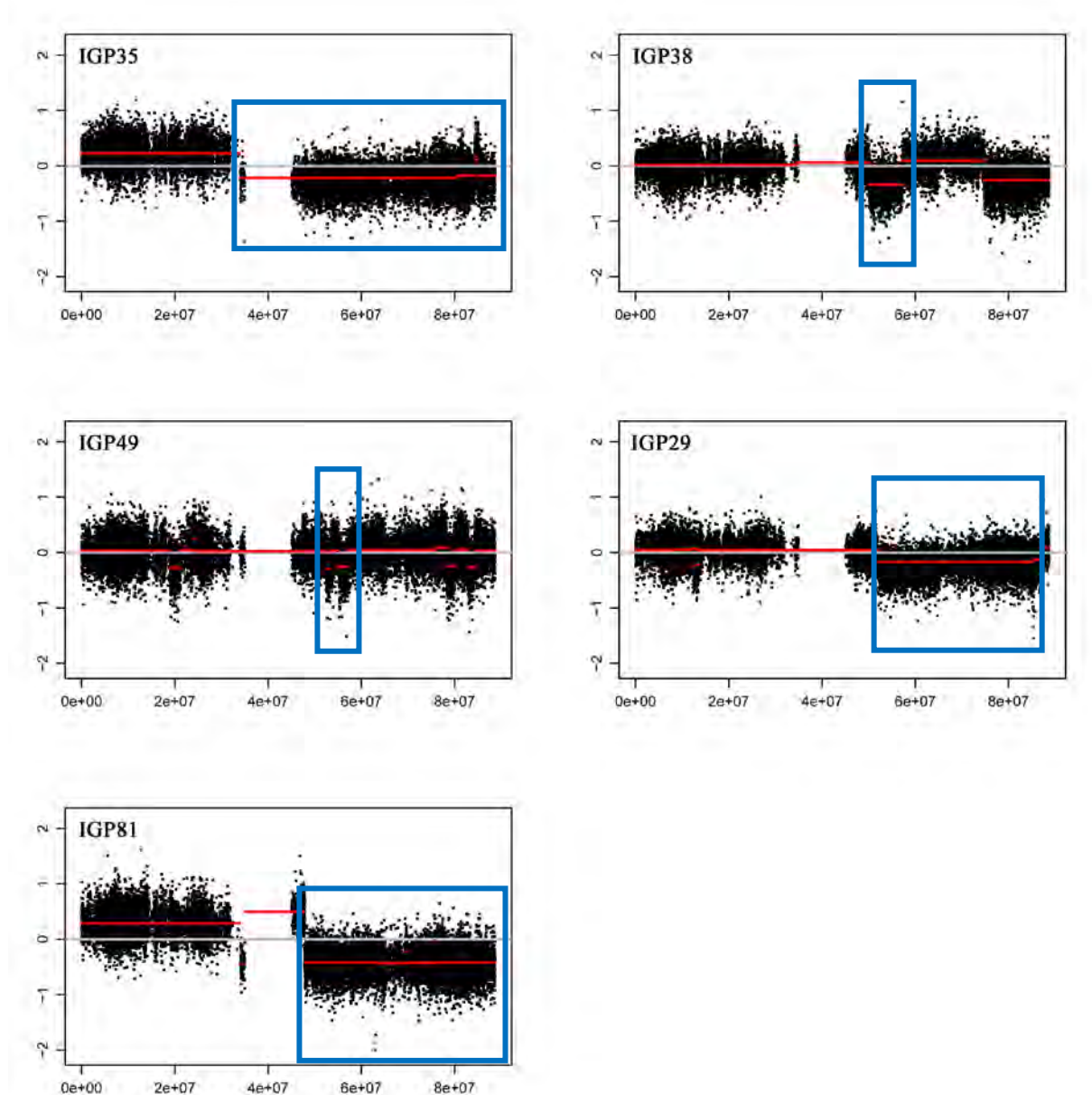


Abbildung 165: Kartierung der Deletionen auf 16q12

IGP35	IGP38	IGP49	IGP29	IGP81					
DEL292.01					DEL310.02	SALL1	49727387	49742684	
DEL292.01	DEL293.01				DEL310.02	TOX3	51029418	51138307	
DEL292.01	DEL293.01				DEL310.02	CHD9	51646446	51918914	
DEL292.01	DEL293.01		DEL308.01		DEL310.02	RBL2	52025862	52083060	
DEL292.01	DEL293.01		DEL308.01		DEL310.02	FTS	52082693	52094671	
DEL292.01	DEL293.01		DEL308.01		DEL310.02	RPOGIPHL	52191325	52295272	
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.02	DEL308.01		DEL310.02	FTO	52295376	52705882	
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.02	DEL308.01		DEL310.02	IRX3	52874713	52877879	
DEL292.01	DEL293.01		DEL308.01		DEL310.02	IRX5	53522812	53525000	

Abbildung 166: Kartierung der Deletionen auf 16q13

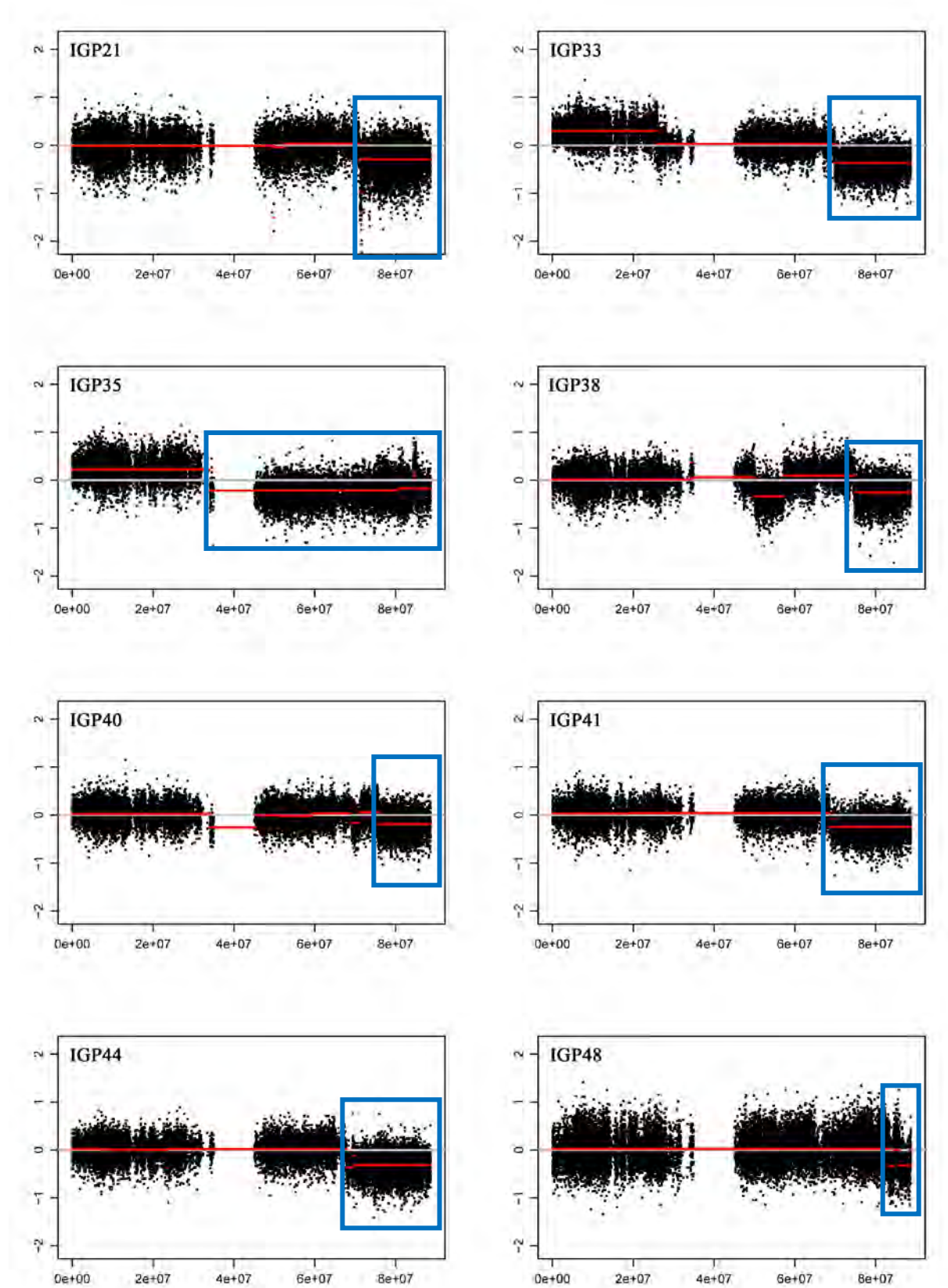
IGP35	IGP38	IGP49	IGP29	IGP81
DEL292.01	DEL293.01		DEL308.01	DEL310.02
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT4
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT3
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT2A
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1E
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1M
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1A
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1DP
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1CP
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1B
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1F
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	AC026461.1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1G
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1H
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MT1X
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	NUP93
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	SLC12A3
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	HERPUD1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CETP
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	NLRC5
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CPNE2
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	AC009090.1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	RSPRY1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	ARL2BP
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	PLLP
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CCL22
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CX3CL1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CCL17
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CIAPIN1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	COQ9
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	POLR2C
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	DOK4
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CCDC102A
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	GPR114
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	GPR56
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	GPR97
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	C16orf50
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	KATNB1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	KIFC3
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	AC092118.3
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CNGB1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	TEPP
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	ZNF319
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	C16orf57
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	MMP15
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	C16orf80
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CSNK2A2
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CCDC113
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	AC009107.1
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	GINS3
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	NDRG4
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	SETD6
DEL292.01	DEL293.01	DEL299.03	DEL308.01	CNOT1
DEL292.01	DEL293.01		DEL308.01	SLC38A7

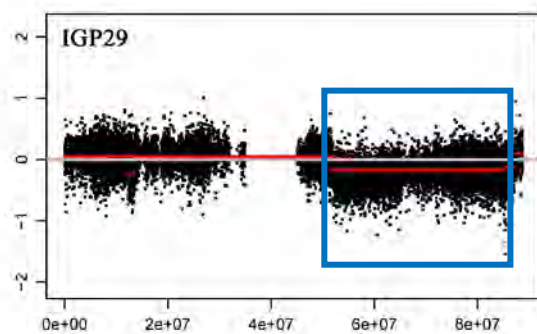
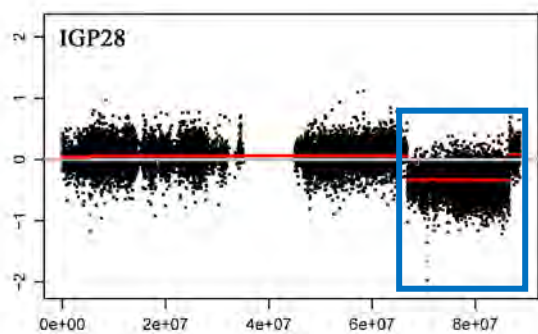
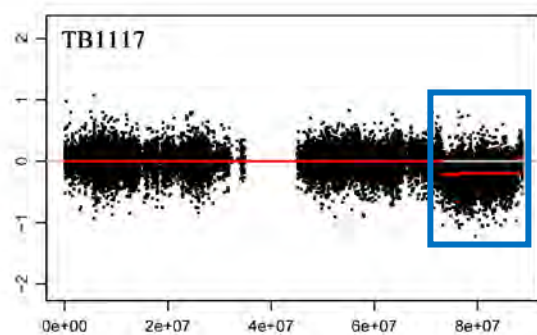
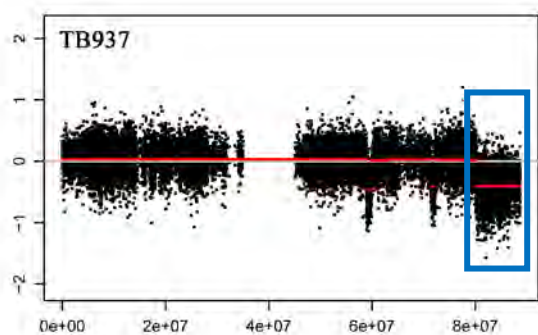
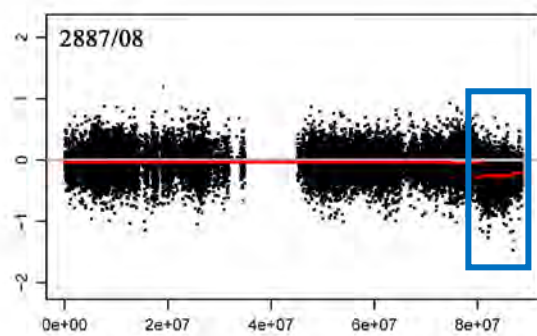
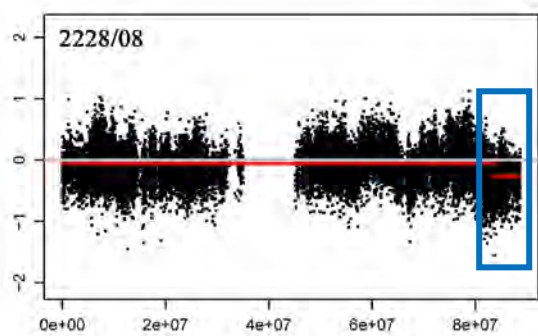
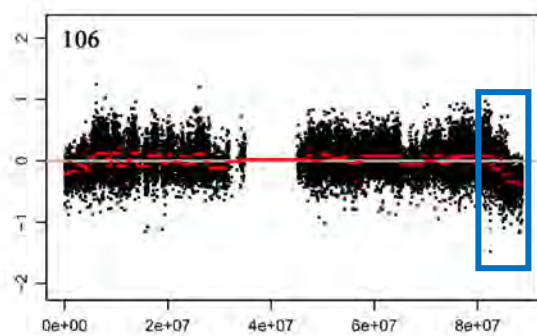
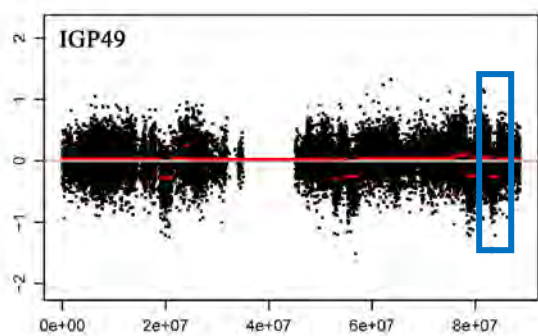
In diesem Bereich fand sich in 18 von 72 (25%) der analysierten Prostatakarzinome eine Deletion. Die 18 Fälle umschrieben eine kleinste gemeinsam deletierte Region mit einer Größe von etwa 600kb. In diesem Bereich fanden sich nur 4 Gene, nämlich KIAA0513 (roter Pfeil in Abbildung 170 und Abbildung 171), FAM92B, TMEM148 und KIAA0182 (blauer Pfeil in Abbildung 170 und Abbildung 171). Während über die mit „KIAA“ bezeichneten Gene bislang nichts bekannt ist, weiß man zwar, dass es sich bei TMEM148 um ein Transmembran-Protein handelt, dessen Funktion allerdings ist auch hier nicht bekannt. Ebenso ist von FAM92B bislang keine Funktion bekannt.

Die Analyse dieses Bereiches mit Hilfe der Heatmaps (Abbildung 170 und Abbildung 171) brachte auch hier keine neuen Erkenntnisse. Allerdings wurden die Befunde aus den Kopiezahlprofilen (Abbildung 167) und aus der Kartierung (Abbildung 168) wieder bestätigt. Zum Beispiel wurde deutlich, dass die lange Deletion in IGP35 durch einen kurzen Zugewinn unterbrochen ist.

Das erste Gen (KIAA0513) wurde zur Verdeutlichung mit einem roten Pfeil, das letzte (KIAA0182) mit einem blauen Pfeil versehen (Abbildung 170 und Abbildung 171).

Abbildung 167: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16q24 Deletionen (fortgesetzt auf den folgenden Seiten)





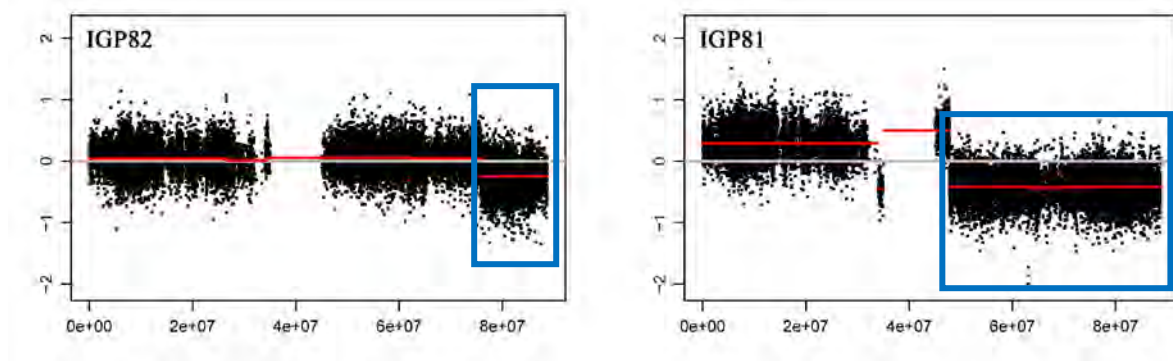
[illegible]

Abbildung 170: 16q24: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP21, IGP33, IGP35, IGP38, IGP40, IGP41, IGP44, IGP48, IGP49

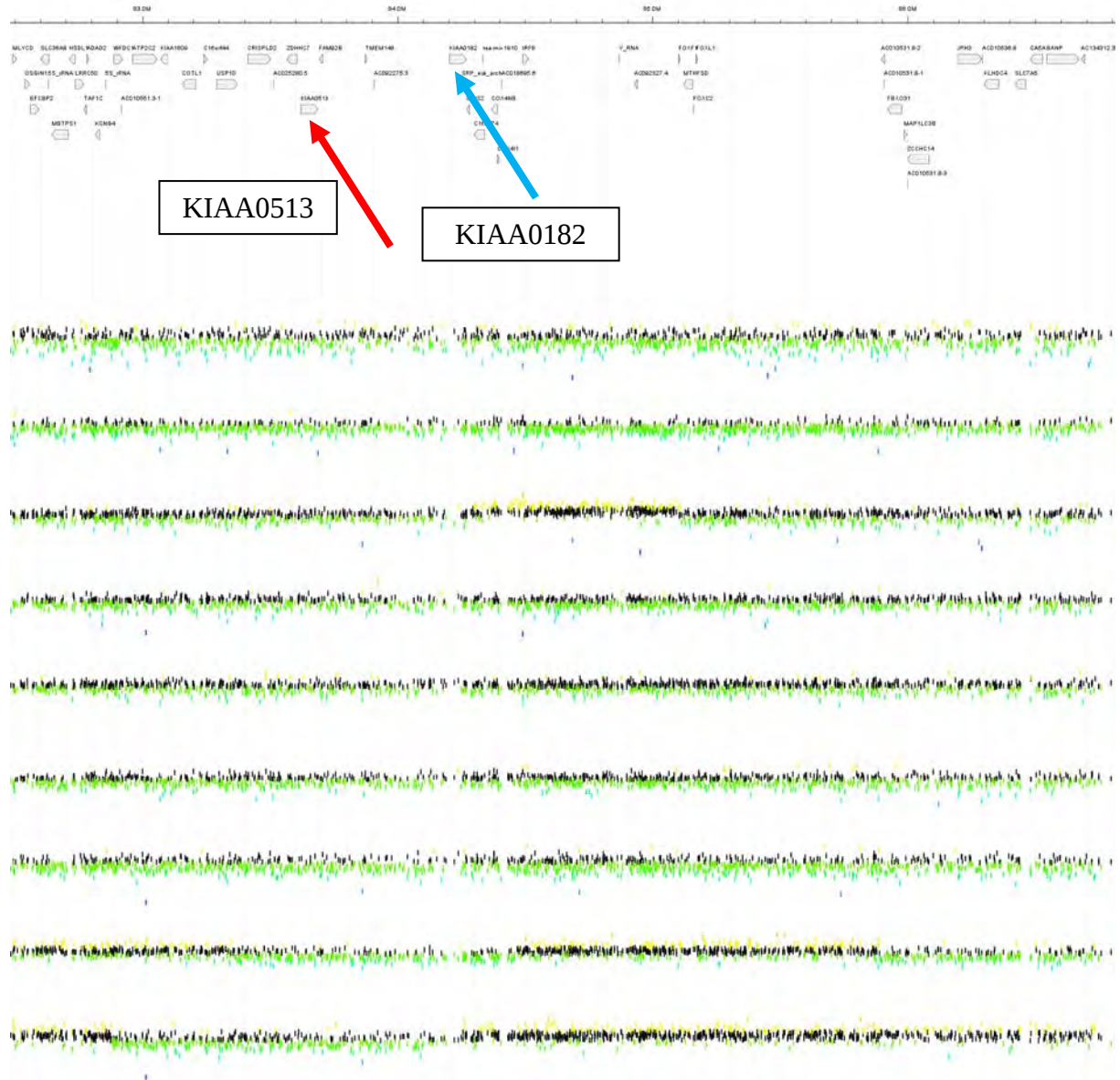
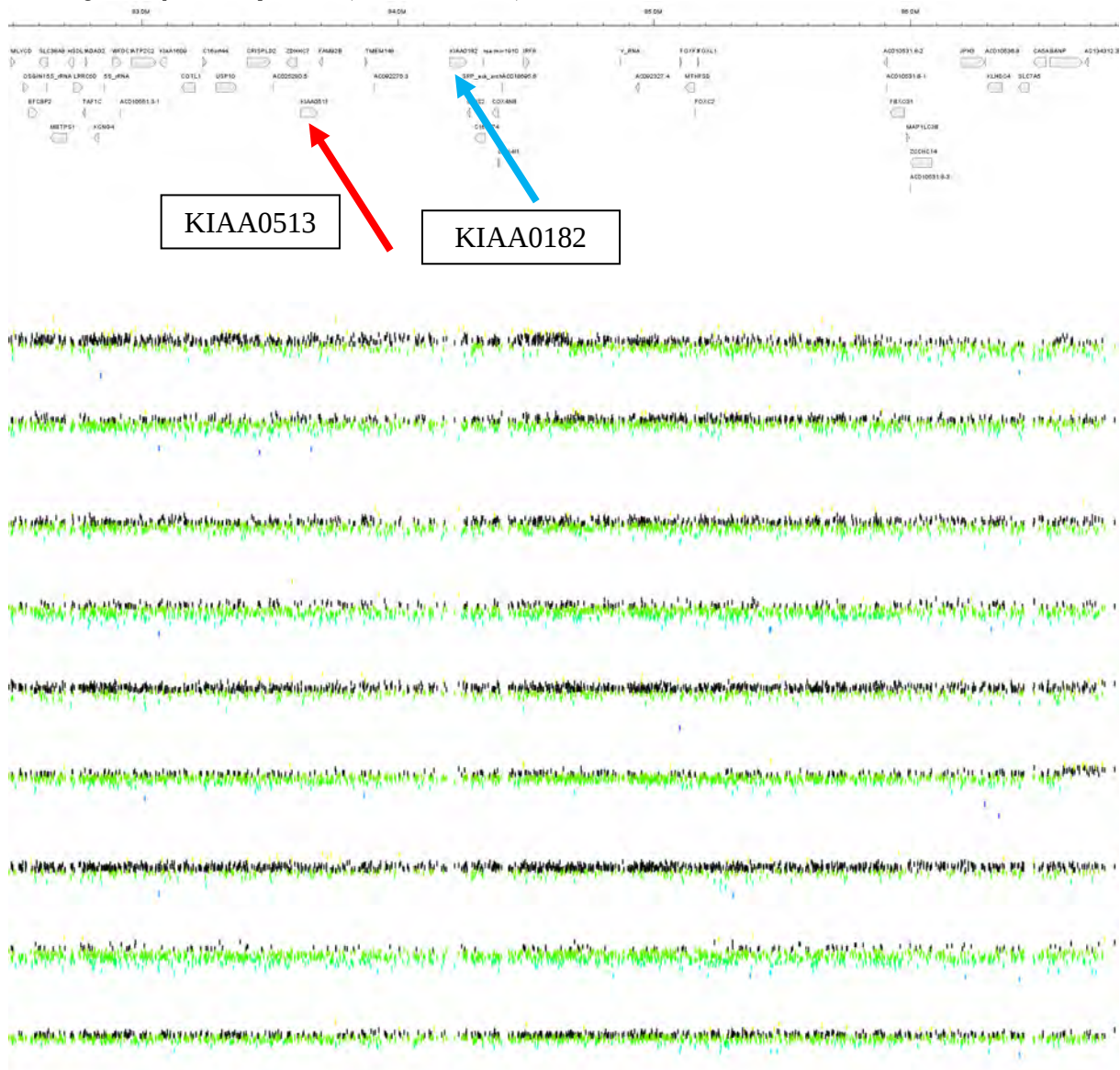


Abbildung 171: 16q24: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): 106, 2228/08, 2887/08, TB937, TB1117, IGP28, IGP29, IGP82, IGP81



16q22

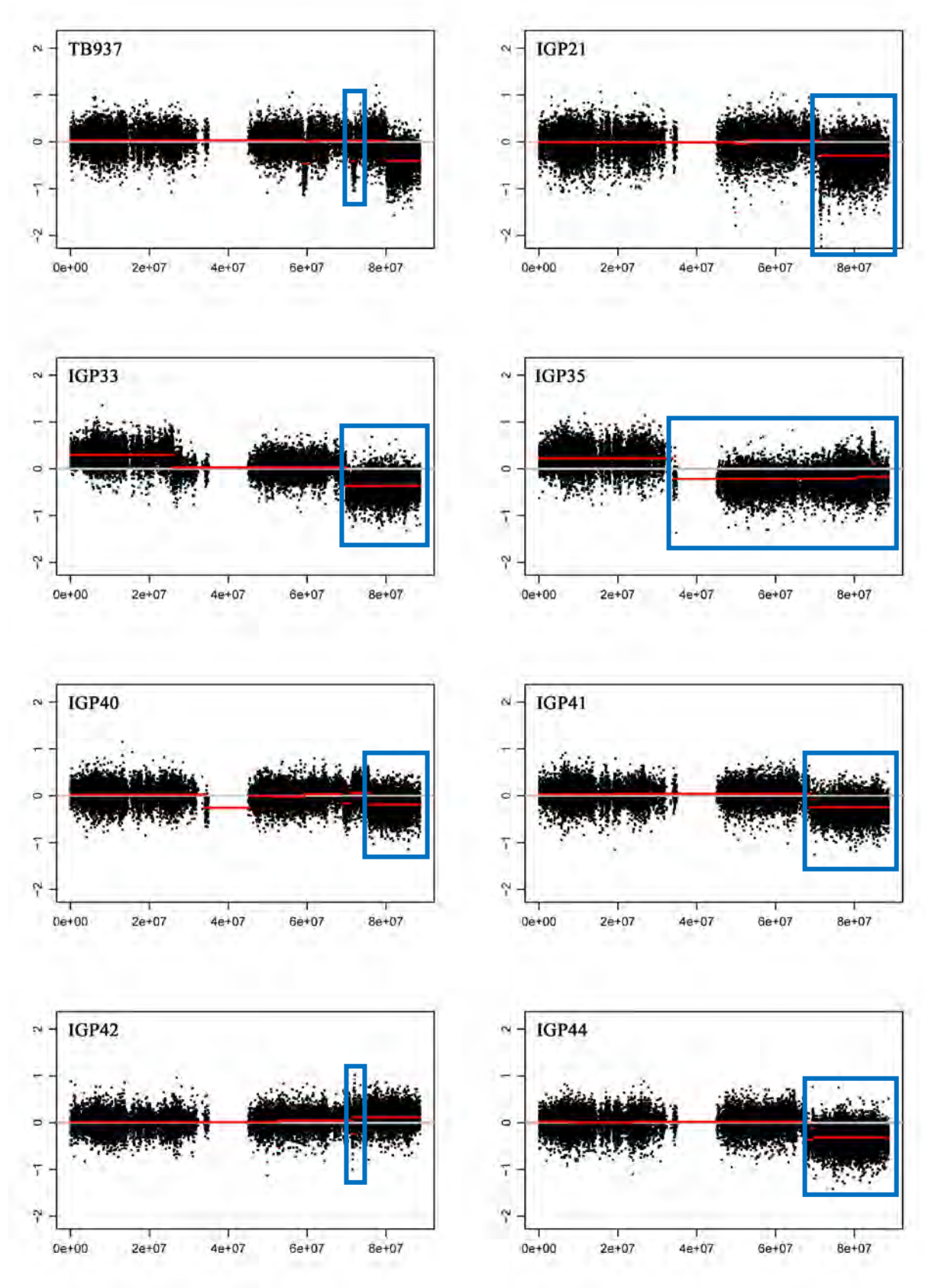
Innerhalb der Deletion eines Falles (IGP21) fiel ein besonders starker Peak auf, centromerisch des oben beschriebenen kleinsten gemeinsam deletierten Bereiches auf 16q24 gelegen (Abbildung 172), der nur ein einziges Gen, und auch dieses nur zum Teil, betraf. Insgesamt war dieses Gen in 10 Fällen deletiert. Es kodierte für das DNA-bindende Protein ATBF1 (Abbildung 173).

Dieses Gen ist ein bekannter Tumorsuppressor beim Prostatakarzinom. Mutationen des Transkriptionsfaktors ATBF1 sind 2005 von Sun et al. in 43% (12 von 28) der untersuchten Xenografts und Zell-Linien, 36% (8 von 22) der mikrodisssezierten high-grade Tumoren und 25% (4 von 16) der low- bis mid-grade Primärtumoren beschrieben worden (164). Auch in einer weiteren Studie konnten Mutationen im ATBF1-Gen beim Prostatakarzinom bestätigt werden (165). Xu et al. beschrieben 2006, dass eine Deletion des ATBF1 Gens ab Codon 3381 die Suszeptibilität von Männern für sporadische Prostatakarzinome signifikant ($p=0,03$) erhöht (166).

Auch dieser Bereich wurde zusätzlich in der Heatmap-Darstellung (Abbildung 174) untersucht und konnte die Rolle von ATBF1 als mögliches Zielgen klar bestätigen.

Ein Peak in TB937 war deutlich auf ATBF1 lokalisierbar, genau wie der oben beschriebene Peak in IGP21, der centromerisch einer langen, vermutlich heterozygoten, Deletion als deutlich stärker deletiert, und somit als wahrscheinlich homozygot, imponierte. Auch der sehr schwach ausgeprägte Peak in IGP42 wurde durch die Heatmap als genau auf ATBF1 treffend bestätigt.

Abbildung 172: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16q22 Deletionen



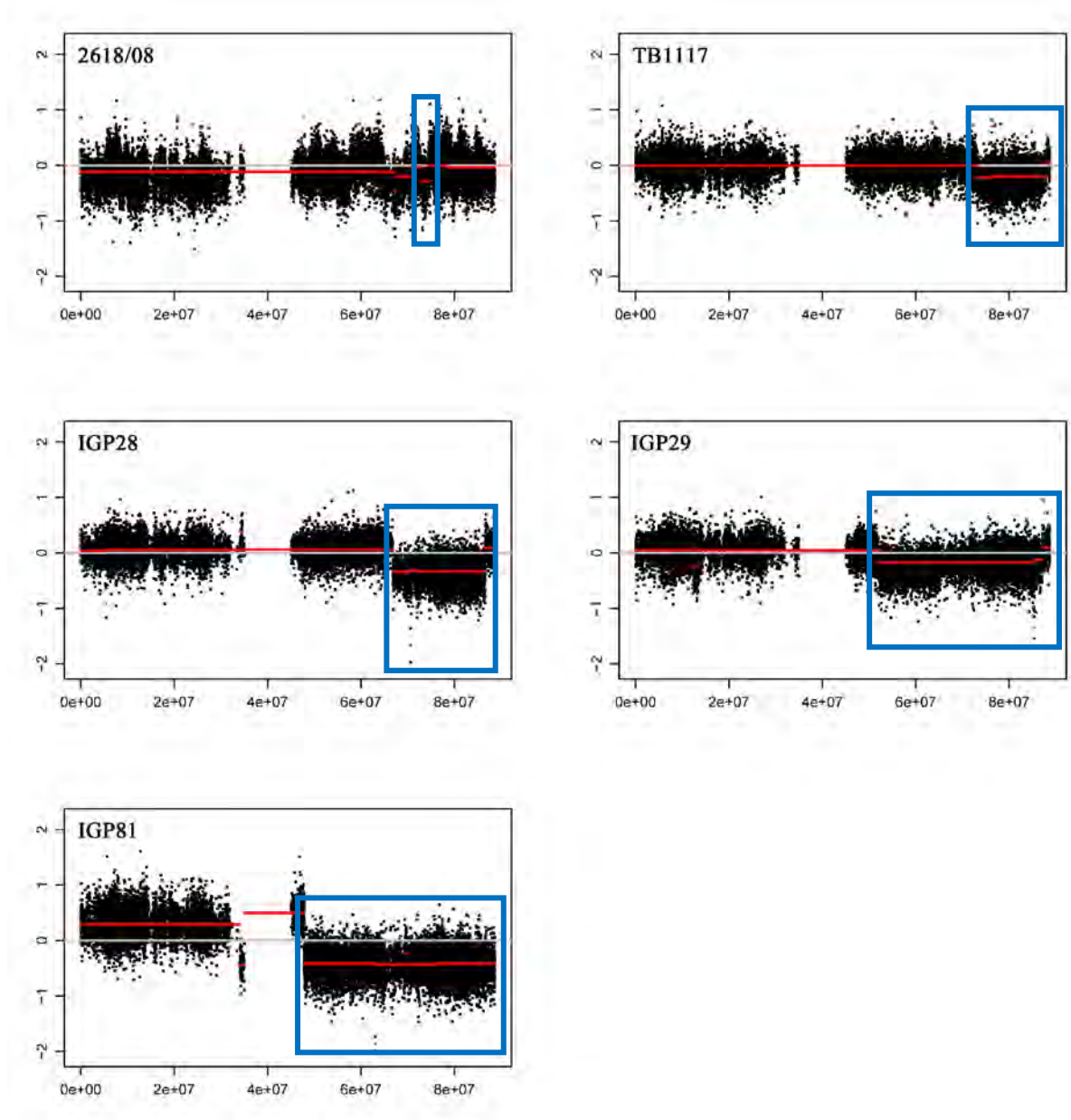


Abbildung 173: Kartierung der Deletionen auf 16q22

TB937	IGP21	IGP33	IGP35	IGP40	IGP41	IGP42	IGP44	2618/08	TB1117	IGP28	IGP29	IGP81			
		DEL292.01	DEL292.01	DEL294.02	DEL295.01		DEL297.01	DEL302.01		DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	HP	70646009	70668646
		DEL292.01	DEL292.01	DEL294.02	DEL295.01		DEL297.01			DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	TXNL4B	70676259	70685015
		DEL294.01	DEL292.01	DEL294.02	DEL295.01		DEL297.01			DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	DHX38	70685116	70704311
				DEL294.02	DEL295.01					DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	PMF80	70710500	70720500
DEL294.01	DEL36.01	DEL305.01	DEL292.01		DEL295.01	DEL296.01	DEL297.01			DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	ATBF1	71374285	71639775
					DEL295.01					DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	STX10	71710500	71730500
	DEL36.01	DEL292.01	DEL292.01		DEL295.01		DEL297.01	DEL302.02		DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	PSMD7	72888182	72897685
	DEL36.01	DEL292.01	DEL292.01		DEL295.01		DEL297.01	DEL302.02		DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	AC009053.7	72941770	72959560
	DEL36.01	DEL292.01	DEL292.01		DEL295.01		DEL297.01	DEL302.02		DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	NPPL2	72969373	72983514
	DEL36.01	DEL292.01	DEL292.01		DEL295.01		DEL297.01	DEL302.02		DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	CLEC18B	73000032	73012944
	DEL36.01	DEL292.01	DEL292.01		DEL295.01		DEL297.01	DEL302.02	DEL305.01	DEL306.01	DEL308.01	DEL310.02	GLG1	73043357	73198518

Abbildung 174: 16q22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB937, IGP21, IGP33, IGP35, IGP40, IGP41, IGP42, IGP44, 2618/08, TB1117, IGP28, IGP29, IGP81



Zugewinne

Auf dem gesamten Chromosom 16 fanden sich Zugewinne in 5 Prostatakarzinomen und 2 Zelllinien. Zu einem umschriebenen gemeinsam zugewonnenen Bereich kam es nur am Telomer des p-Armes.

Chromosom 16p

16p13

Auf der Bande 16p13 fanden sich Zugewinne in 5 Prostatakarzinomen, die alle am exakt gleichen SNP den Anfang nahmen und sich über 19,3Mb bis 33,8Mb über den p-Arm

erstreckten (Abbildung 175). Die zwei längsten Zugewinne in IGP35 und IGP81 hatten hierbei exakt die gleiche Länge.

Der kleinste gemeinsam zugewonnene Bereich wurde durch einen weiteren Zugewinn in IGP57 von 2,9Mb Länge definiert, der 9 Gene beinhaltete (Abbildung 177).

Abbildung 175: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16p13 Zugewinnen

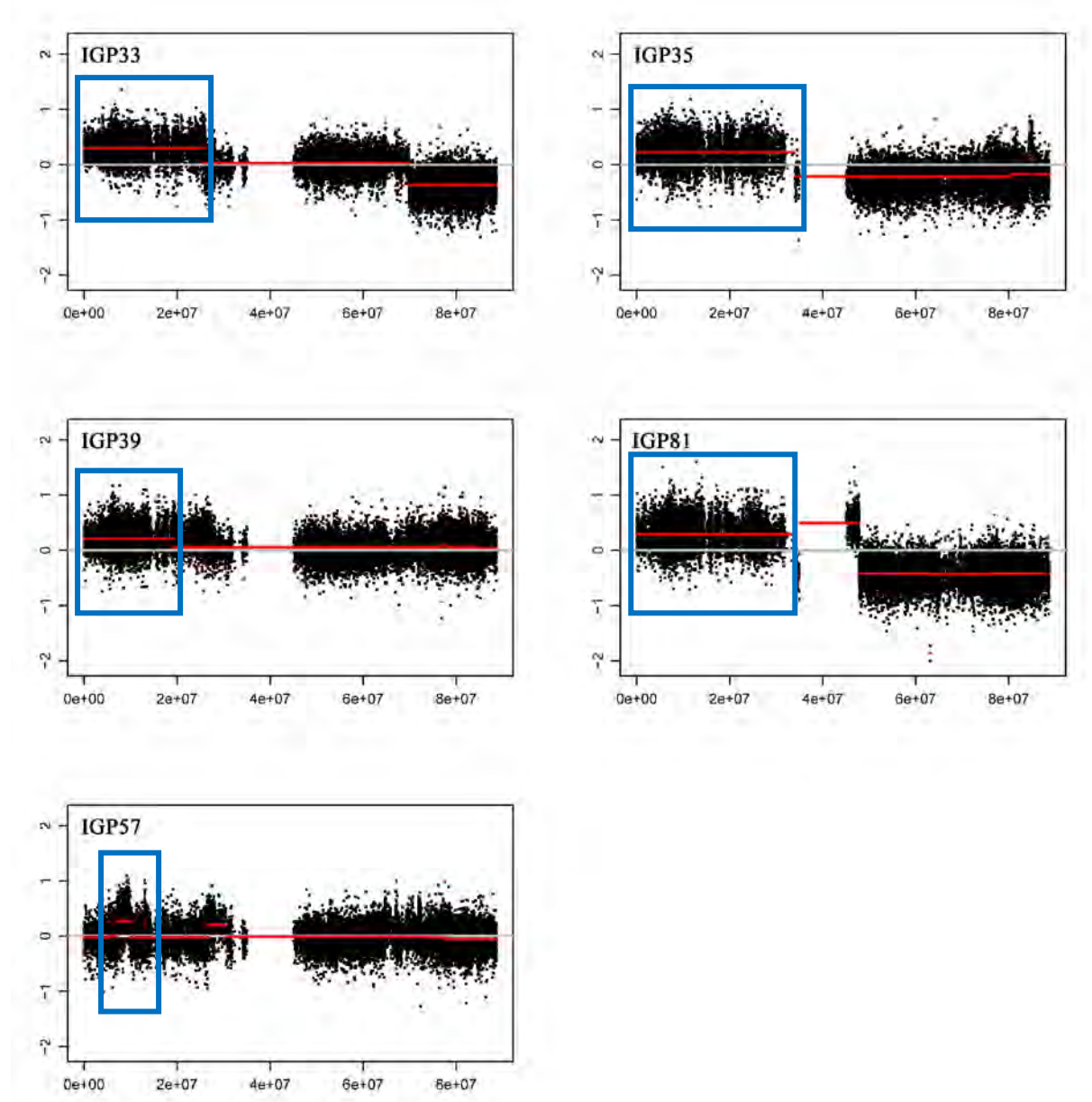


Abbildung 176: Übersicht: Kartierung der Zugewinne auf 16p13

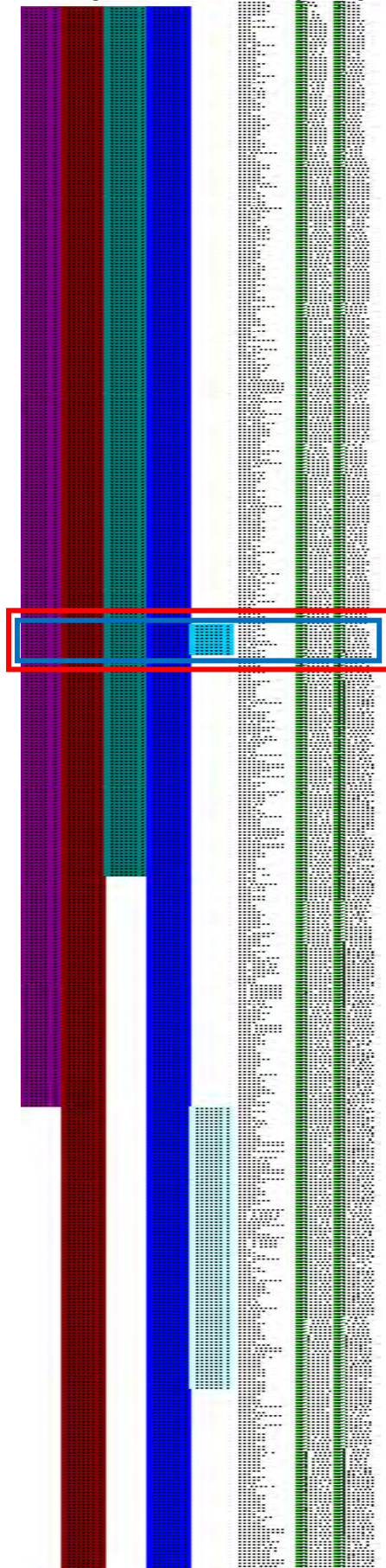


Abbildung 177: Kartierung der Zugewinne auf 16p13

IGP33	IGP35	IGP39	IGP81	IGP57			
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01		FAM86A	6075236	6087782
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	A2BP1	7322752	7702500
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	C16orf68	8623028	8647580
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	ABAT	8675928	8785933
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	C16orf51	8796825	8798991
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	PMM2	8799193	8850684
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	CARHSP1	8854303	8870364
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	AC022167.7	8883567	8886653
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	USP7	8893452	8964842
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	C16orf72	9093038	9121037
AMP230.01	AMP231.01	AMP232.01	AMP233.01	AMP234.01	GRIN2A	9754762	10184112
					ATF7IP2	10387413	10404896

3.17 Chromosom 17

Deletionen

Auf Chromosom 17 fanden sich 4 interessante Bereiche. Der erste war auf dem p-Arm des Chromosoms auf der Bande 17p13 gelegen, 3 weitere auf dem q-Arm des Chromosoms auf 17q12, 17q21 und ein sehr kleiner Bereich ebenfalls auf der Bande 17q21.

Chromosom 17p

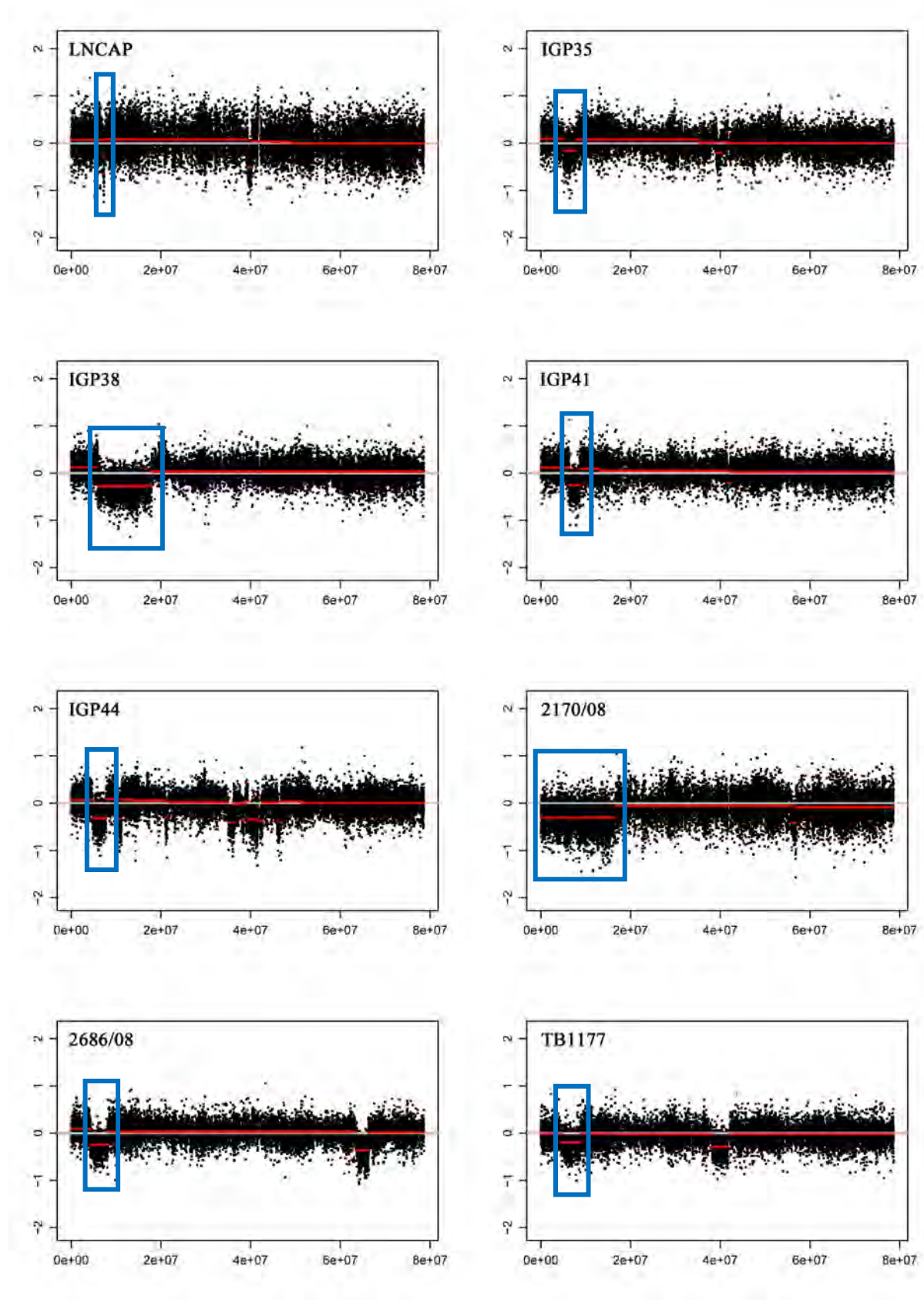
17p13

Auf der Bande 17p13 zeigten 11 Prostatakarzinome und die Zelllinie LNCaP eine Deletion, 10 davon überlappend (Abbildung 178). Die Größe der Deletionen schwankte zwischen 357kb und mehr als 16Mb. Die kleinste Deletion definierte zugleich den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich in seiner Länge. In dieser Deletion befanden sich 27 Gene (Abbildung 180). Auffälligerweise war das p53-Gen nicht innerhalb der kleinsten gemeinsam deletierten Region vorhanden. Dieses befand sich nur einige Kilobasen centromerisch von dieser Region (roter Pfeil in Abbildung 179) und ist in 9 der 10 besagten überlappenden Deletionen enthalten. P53 ist eines der am besten bekannten und untersuchten Suppressorgene des Menschen. Die Tatsache, dass p53 in 9 von 10 überlappend deletierten Fällen enthalten war, spricht dafür, dass p53 das biologisch relevante Gen ist, welches durch die Deletion inaktiviert war.

Das Fehlen von p53 in der kleinen 375kb-Deletion in der Zelllinie LNCaP (einer Lymphknotenmetastase eines Prostatakarzinoms) ist möglicherweise eher auf eine suboptimale Hybridisierung des CGH-Arrays, als auf eine tatsächlich außerhalb des p53-Bereiches liegende Deletion zurückzuführen, da bei dieser Zelllinie hier eine Deletion bekannt ist (Quelle: Cancer Genome Project, Wellcome Trust, Sanger Institute).

LNCaP ist die einzige Zelllinie, die in diesem Bereich deletiert war.

Abbildung 178: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17p13 Deletionen



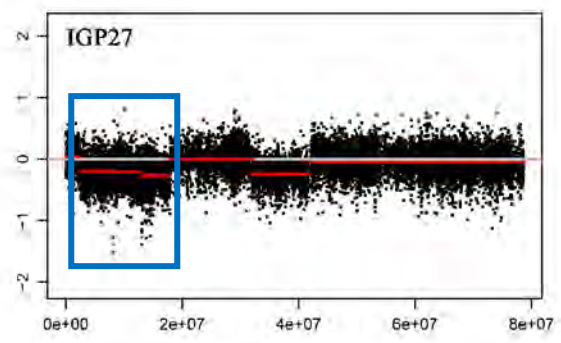
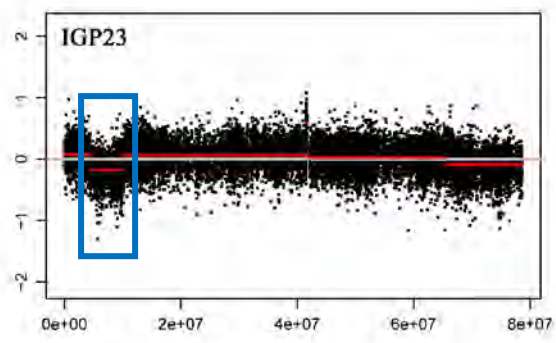


Abbildung 179: Kartierung der Deletionen auf 17p13. Vergrößerung siehe Abbildung 180

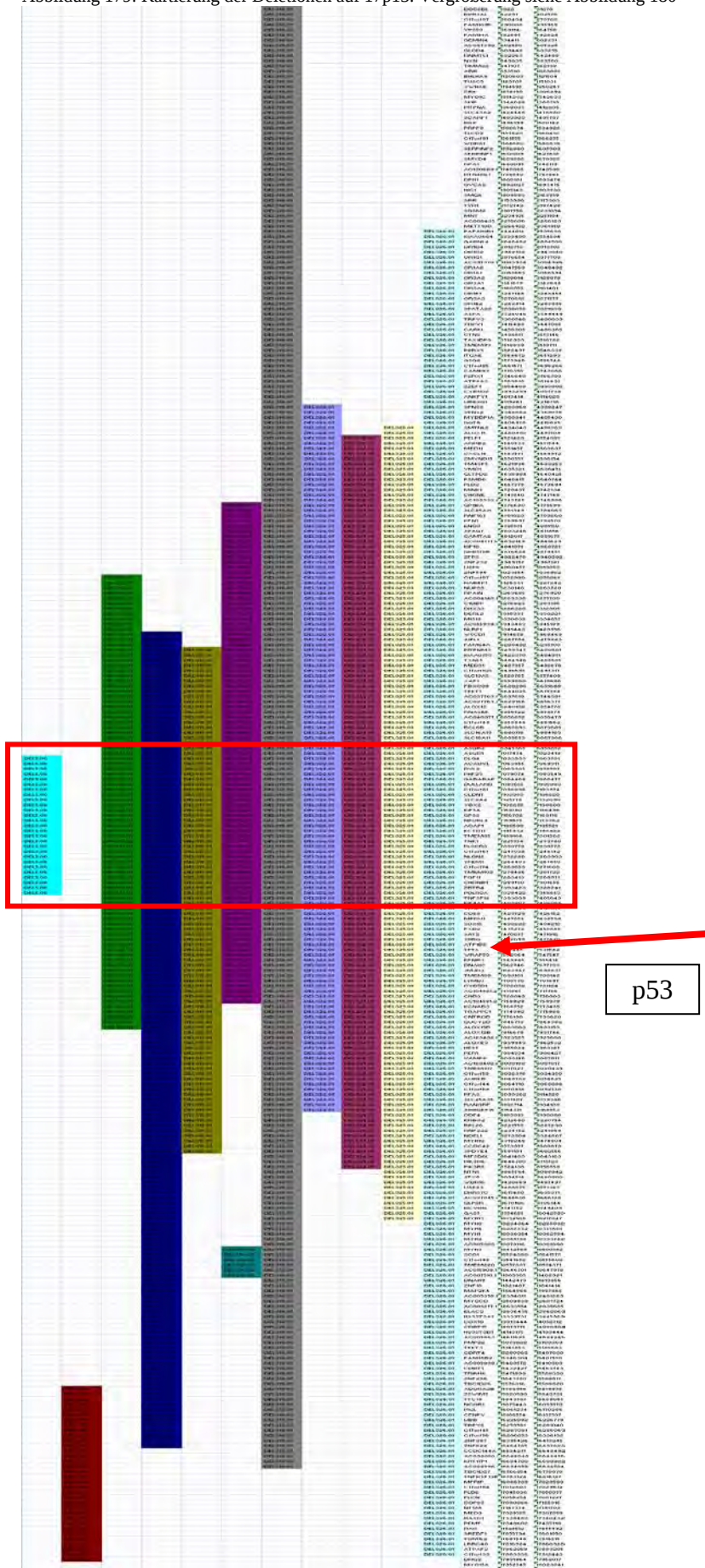
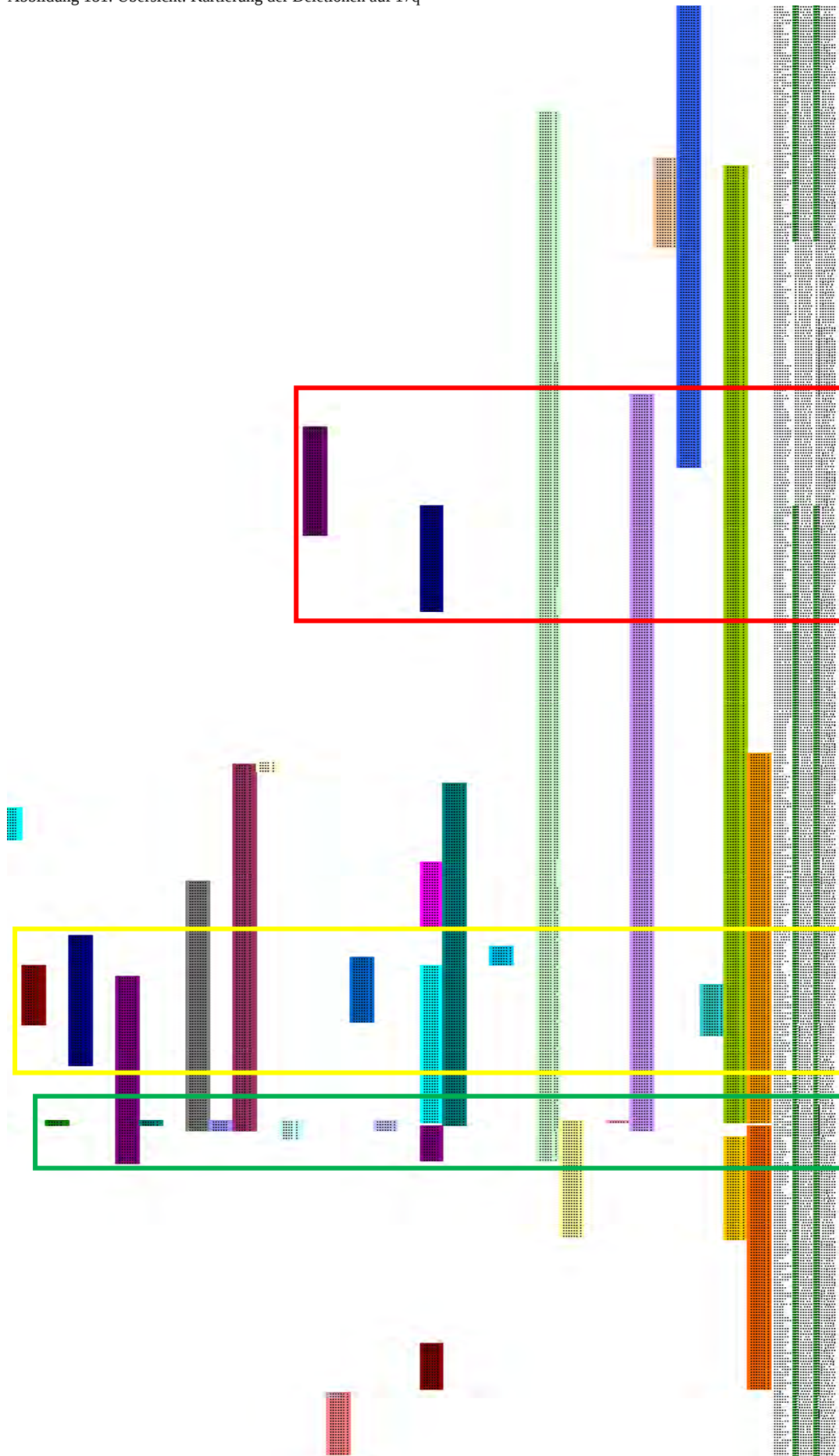


Abbildung 180: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 17p13

LNCP	IGP35	IGP38	IGP41	IGP44	2170/08	2686/08	TB1177	IGP23	IGP27			
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	DLG4	7033933	7063781
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	ACADVL	7063855	7089311
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	DVL2	7069385	7078587
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	PHF23	7079074	7083549
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	GABARAP	7084464	7096477
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	DULLARD	7087655	7095983
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	C17orf81	7096096	7103974
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	CLDN7	7103953	7108520
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	SLC2A4	7125778	7132090
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	YBX2	7132295	7138600
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	EIF5A	7151090	7156496
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	GPS2	7156702	7163118
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	NEURL4	7159675	7173362
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	ACAP1	7180590	7195521
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	KCTD11	7195932	7198982
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	TMEM95	7199166	7201262
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	TNK1	7225134	7233780
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	PLSCR3	7233779	7238572
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	C17orf61	7247038	7248142
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	NLGN2	7252226	7263903
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	SPEM1	7264403	7267650
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	C17orf74	7269659	7271608
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	TMEM102	7279486	7281722
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	FGF11	7283413	7288971
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	CHRN81	7289130	7301656
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	ZBTB4	7303423	7328241
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	POLR2A	7328422	7358653
DEL5.06	DEL312.01	DEL314.01	DEL315.01	DEL316.01	DEL318.01	DEL322.01	DEL324.01	DEL325.01	DEL326.01	TNFSF13	7330300	7405540

Chromosom 17q

Abbildung 181: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 17q



17q12

Im Bereich 17q12 zeigten 6 von 72 Prostatakarzinomen (8,3%) eine Deletion (Abbildung 182). Diese Deletionen überlappten in 4 Fällen. In 2 Fällen blieb ein kleiner Bereich im ansonsten gemeinsam deletierten Bereich frei von Deletionen. Dadurch entstanden 2 kleinste gemeinsam deletierte Bereiche von 865kb bzw. 196kb. In dem kleineren Bereich (196kb) waren 10 Gene enthalten (Abbildung 183). Interessanterweise fand sich in diesem Bereich das HER2-Gen (roter Pfeil in Abbildung 183), welches in 20-30% aller Mammakarzinome stark überexprimiert wird (167) und auch in anderen Tumorentitäten, wie z.B. dem Harnblasenkarzinom häufig überexprimiert und amplifiziert vorliegt (168),(169). In einer vorhergehenden Studie hatten wir HER2-Gen-Kopiezahlveränderungen in über 2500 Prostatakarzinomen untersucht und nur in einem einzigen Fall eine Amplifikation gefunden. In dieser Studie ist nicht explizit auf Deletionen geachtet worden. Jedenfalls bestätigen diese Ergebnisse, dass Amplifikationen von HER2 in Prostatakarzinomen praktisch vorkommen (10).

In dem größeren Bereich von 1Mb Umfang fanden sich 14 Gene (Abbildung 183). Der oben beschriebene Bereich war in keiner der 5 untersuchten Zelllinien deletiert.

Abbildung 182: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q12 Deletionen

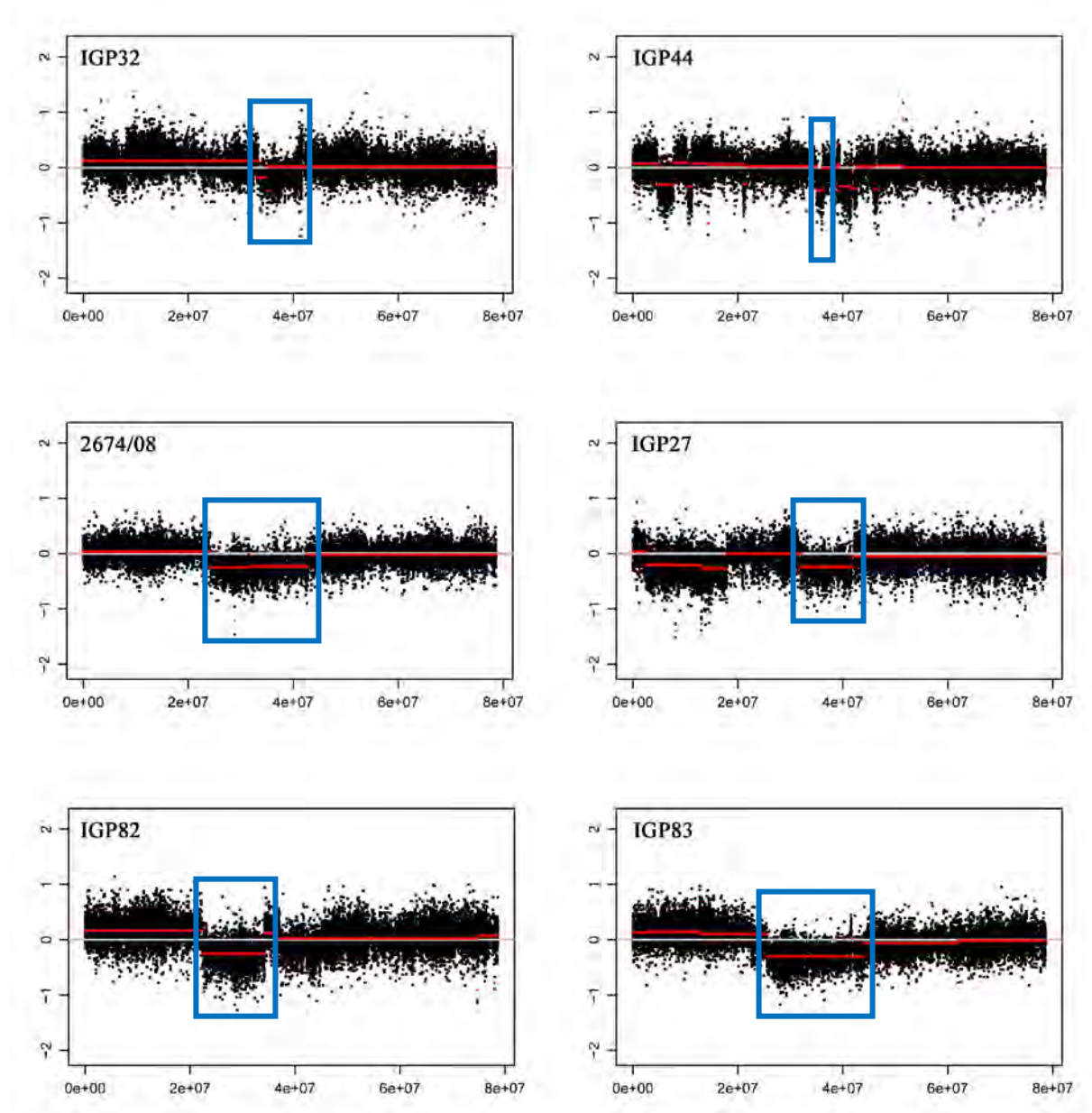


Abbildung 183: Kartierung der Deletionen auf 17q12

IGP32	IGP44	2674/08	IGP27	IGP82	IGP83			
		DEL320.01		DEL328.01	DEL330.01	PIGW	31965516	31969263
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	ZNF403	31974917	32020387
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	DHRS11	32022339	32031324
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	MRM1	32032114	32039510
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	LHX1	32368612	32374596
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	AATF	32380288	32488283
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	ACACA	32516036	32841015
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	C17orf78	32807098	32823773
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	TADA2L	32841078	32911709
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	DUSP14	32924064	32947707
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	AP1GBP1	32952053	33043633
		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	DDX52	33046526	33077600
		DEL328.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	ANKRD	33123543	33179283
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	TBC1D3	33358342	33369355
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	TBC1D3E	33412080	33422205
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	TBC1D3D	33541291	33552247
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	TBC1D3B	33591517	33607593
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	AC021317.1	33605602	33675352
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	MRPL45	33706517	33732627
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	GPR179	33735019	33753219
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	SOCST	33761531	33809541
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	ARHGAP23	33876678	33920891
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	AC115090.8	33939785	34015709
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	C17orf96	34081482	34084703
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	MLLT6	34115399	34139557
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	PCGF2	34143676	34158084
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	PSMB3	34162528	34174003
DEL327		DEL320.01	DEL326.02	DEL328.01	DEL330.01	PIP5K2B	34175470	34209684
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	CCDC49	34210973	34242007
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	C17orf98	34244867	34251168
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	RPL23	34257644	34263579
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	LASP1	34279894	34331541
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	FBXO47	34346244	34377181
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	AC091178.7	34439685	34462984
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	PLXDC1	34473083	34561298
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	ARL5C	34570354	34575918
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	CACNB1	34583235	34607428
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	RPL19	34610062	34614506
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	STAC2	34620316	34635500
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	FBXL20	34670374	34811424
DEL327		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	PPARBP	34814075	34861053
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	ERKRS	34971255	34974033
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	NEUROD2	35013548	35017701
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	AC087491.2	35029392	35032292
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	PPP1R1B	35036705	35046404
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	STARD3	35046938	35073248
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	TCAP	35073966	35076326
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	PNMT	35077760	35080254
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	\$	35080902	35097836
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	ERBB2	35104766	35138444
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	C17orf37	35138937	35140314
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	GRB7	35147713	35157070
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	IKZF3	35174724	35273967
DEL327	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	ZFP2	35277861	35287886
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	GSDMB	35314374	35328429
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	ORMDL3	35330822	35337380
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	AC090844.7	35353259	35354622
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	GSDMA	35372752	35387545
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	PSMD3	35390586	35407738
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	CSF3	35425140	35427592
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	THRAP4	35428876	35464415
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	THRA	35472678	35503644
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	NR1D1	35502567	35510499
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	MSL1	35532393	35546566
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	CASC3	35550033	35581957
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	RAPGEFL1	35588133	35605426
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	WIPF2	35629100	35691965
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	CDC6	35697672	35712939
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	RARA	35718972	35767420
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	GJD3	35770761	35773593
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	TOP2A	35798321	35827934
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	IGFBP4	35853202	35867507
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	TNS4	35885606	35911380
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	CCR7	35963550	35975250
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	SMARCE1	36037511	36057629
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	KRT22P	36038575	36074934
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	KRT24	36107771	36113528
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	KRT25	36157798	36165110
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	KRT26	36176018	36181937
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	KRT27	36186586	36192312
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	KRT28	36201974	36209737
	DEL316.04	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	KRT10	36227896	36232373

17q21 – 1. Bereich

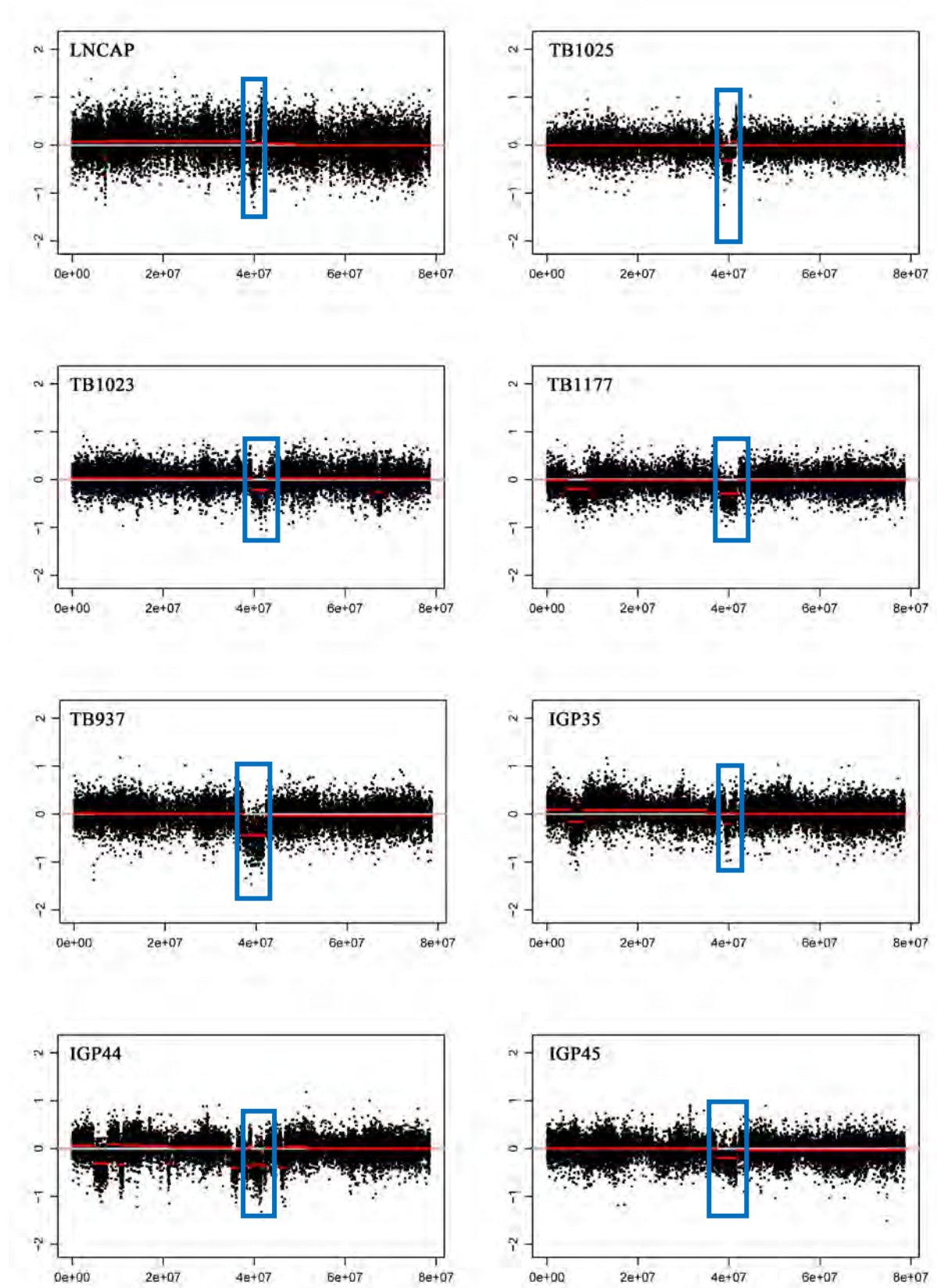
In diesem Bereich fanden sich in 13 Prostatakarzinomen (16,9%) und einer der 5 Zelllinien (LNCaP) Deletionen, die in 13 Fällen einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich von 498kb umschrieben. Die Größe der einzelnen Deletionen schwankte zwischen etwa 600kb und 19Mb. Im kleinsten gemeinsam deletierten Bereich befanden sich 14 Gene (Abbildung 185). Von diesen schienen die meisten keine für das Tumorgeschehen große biologische Relevanz aufzuweisen, allerdings handelt es sich bei dem Gen FZD2 (roter Pfeil in Abbildung 186 und Abbildung 187) um ein sogenanntes „Frizzled“- Gen, das als Rezeptor im Wnt-Signalweg dient, welcher als relevant für die Tumorigenese bekannt ist (170).

Etwas centromerisch des kleinsten gemeinsam deletierten Bereiches gelegen befand sich allerdings noch das Gen ETV4 (blauer Pfeil in Abbildung 186 und Abbildung 187), das genauso wie ERG zu den ETS-Genen gehört, die als höchstgradig relevant für die Entstehung von Prostatakarzinomen bekannt sind (28).

Die Analyse der Heatmaps (Abbildung 186 und Abbildung 187) dieses Bereiches führte zu folgenden Erkenntnissen: Die schmalen Deletionen in LNCaP, TB1025, IGP35 und IGP81 waren in der Heatmap ebenfalls zu erkennen und trafen exakt auf den Bereich, der ihnen in der Kartierung zugeordnet worden war.

Das Gen FZD2 liegt in der Heatmap-Darstellung auf einem schmalen Bereich, in dem überdurchschnittlich viele SNP-Marker vorhanden sind, weshalb sich dieser Bereich etwas von seinem Umfeld absetzt.

Abbildung 184: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



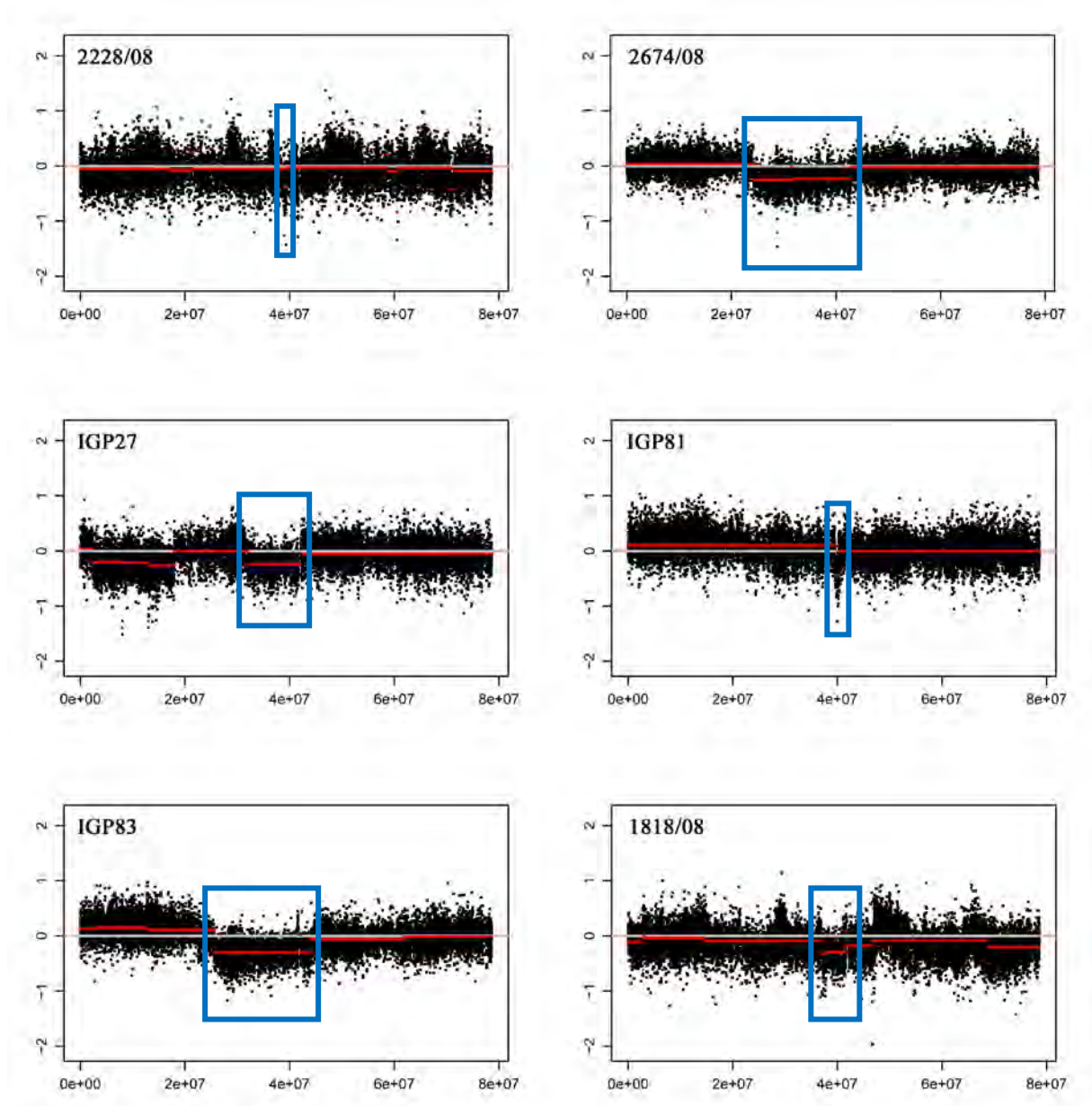


Abbildung 185: Kartierung der Deletionen auf 17q21

LNCaP	TB1025	TB1023	TB1177	TB937	IGP35	IGP44	IGP45	2228/08	2674/08	IGP27	IGP81	IGP83	1818/08		
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	TMEM101	36719420	36727115
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	AC087650.1	38810460	38822096
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	AC087650.1	38818757	38822095
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	ARL4D	38831879	38834029
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	DHX8	38916860	38957206
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL319.01	DEL320.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	ETV4	38960738	38979288
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL319.01	DEL320.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	MEOX1	39073296	39094788
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL319.01	DEL320.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	SOST	39186629	39191682
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01				DEL317.01	DEL319.01	DEL320.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	DUSP3	39199016	39211872
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02			DEL317.01	DEL319.01	DEL320.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	MPP3	39210693	39286064
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02			DEL317.01	DEL319.01	DEL320.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	CD300LG	39280170	39296520
	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02			DEL317.01	DEL319.01	DEL320.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	MPP2	39308221	39340639
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	PPY	39373698	39375359
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	PYY	39385637	39437363
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	NAGS	39437558	39441959
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	TMEM101	39444085	39447871
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	LSM12	39487530	39499532
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	G6PC3	39503644	39509238
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02		DEL330.01	DEL332.01	UBA1	39508943	39508943
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	C17orf53	39574852	39595370
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	ASB16	39603600	39611977
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	C17orf65	39608880	39619608
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	TMUB2	39619880	39624624
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	ATXN7L3	39624700	39631055
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	UBTF	39637928	39653776
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	SLC4A1	39682566	39700993
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	RUND3A	39741490	39750763
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	SLC25A39	39752522	39757703
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	GRN	39778017	39785996
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	FAM171A2	39786111	39796769
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	ITGA2B	39805076	39822399
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	GPATCH8	39828178	39936328
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	FZD2	39990451	39992433
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	CCDC43	40110334	40122673
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	DBF4B	40141502	40185157
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	AC005180.3	40141765	40183429
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	ADAM11	40192094	40214740
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	GJC1	40231342	40263133
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	HIGD1B	40280805	40283366
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	AC015936.1	40283636	40283740
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	EFTUD2	40283805	40332289
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	CCDC103	40332633	40338284
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	FAM187A	40332668	40338284
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	GFAP	40338519	40348394
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	KIF18B	40358974	40380608
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	C1QL1	40392588	40401170
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	DCAKD	40456240	40493912
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	NMT1	40494206	40541903
DEL312.02	DEL312.02	DEL18.18	DEL30.01	DEL312.02	DEL316.07	DEL317.01		DEL320.01	DEL326.02	DEL329.01	DEL330.01	DEL332.01	PLCD3	40544535	40565417

Abbildung 186: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): LNCaP, TB1025, TB1023, TB1177, TB937, IGP35, IGP44

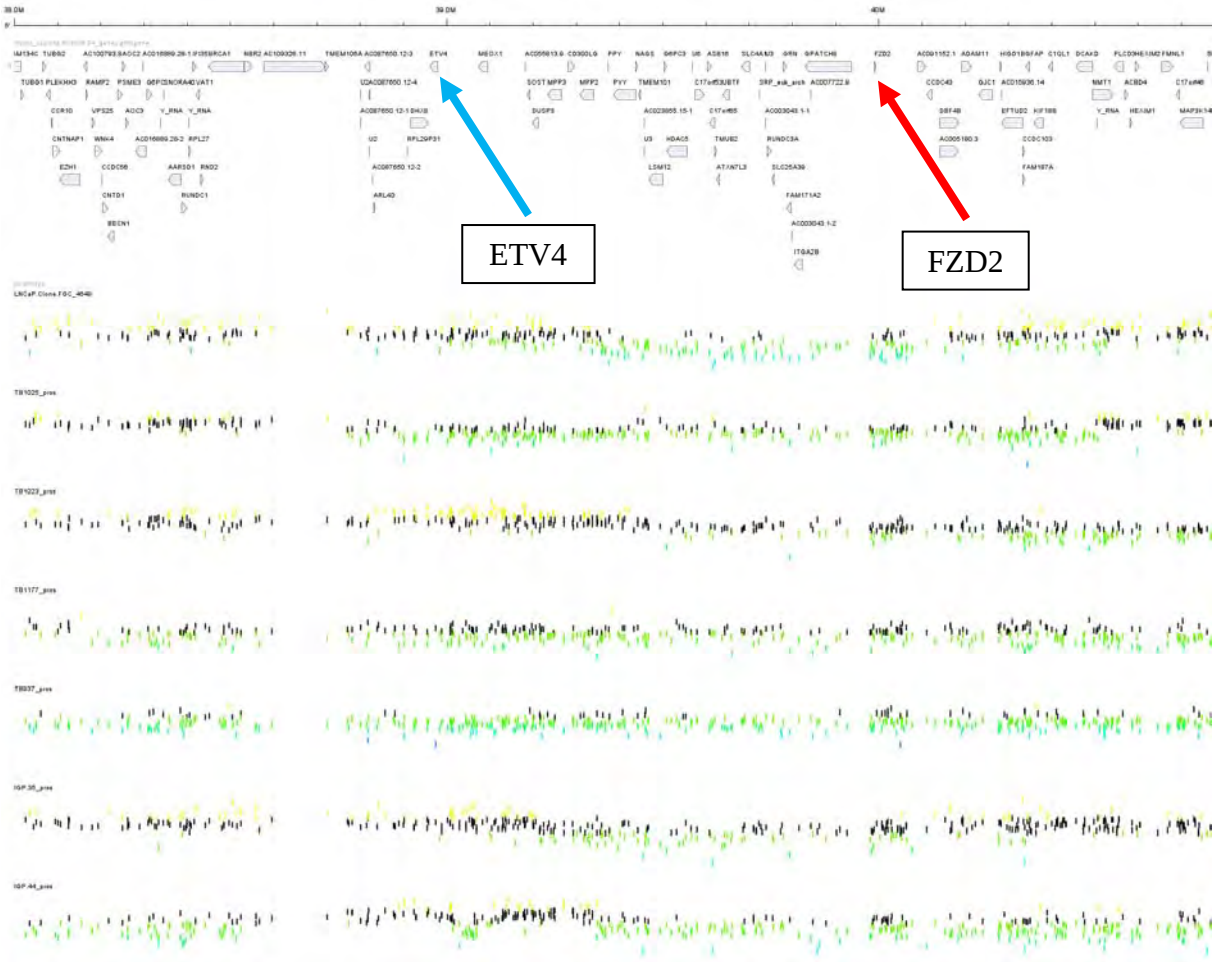
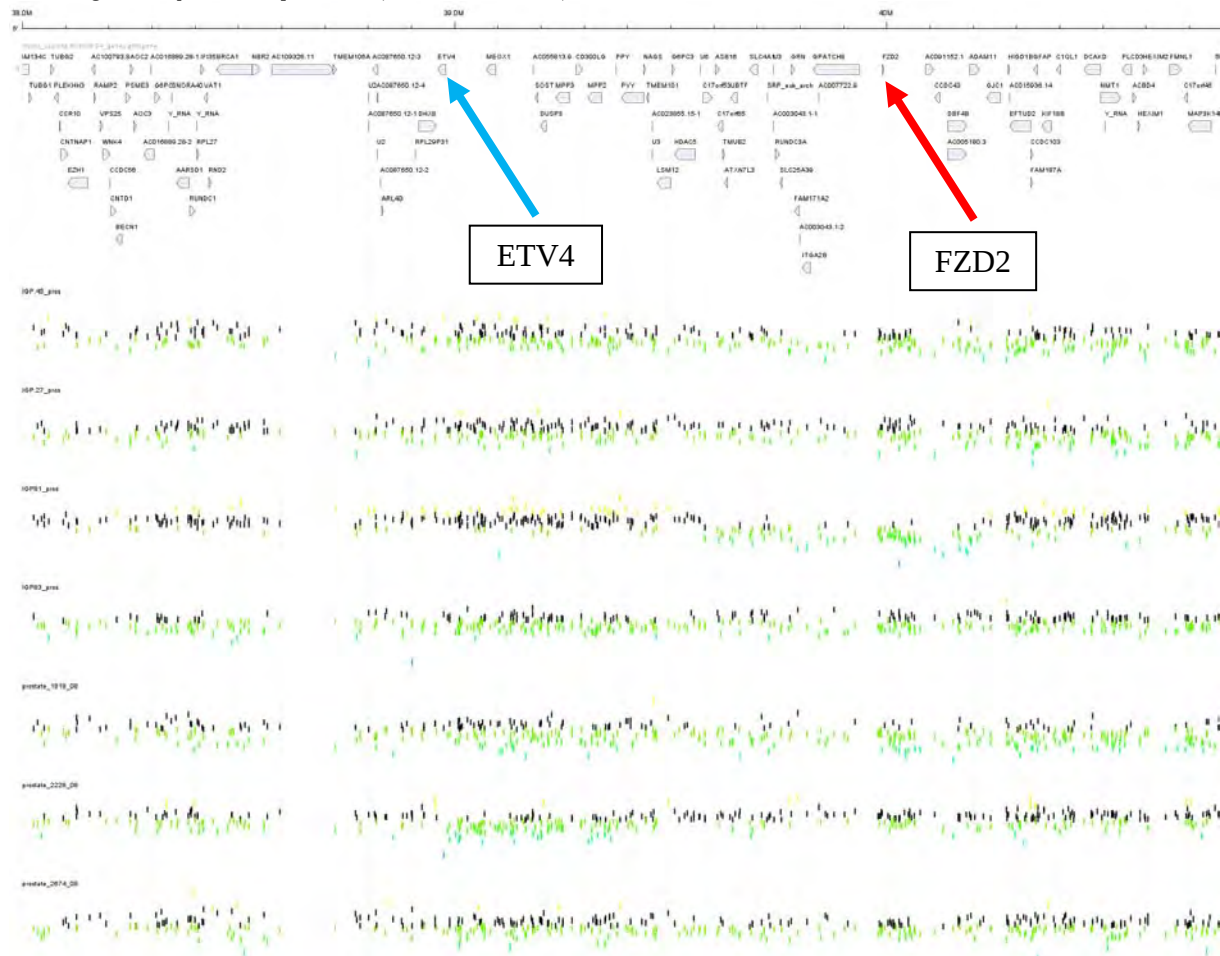


Abbildung 187: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP45, IGP27, IGP81, IGP83, 1818/08, 2228/08, 2674/08

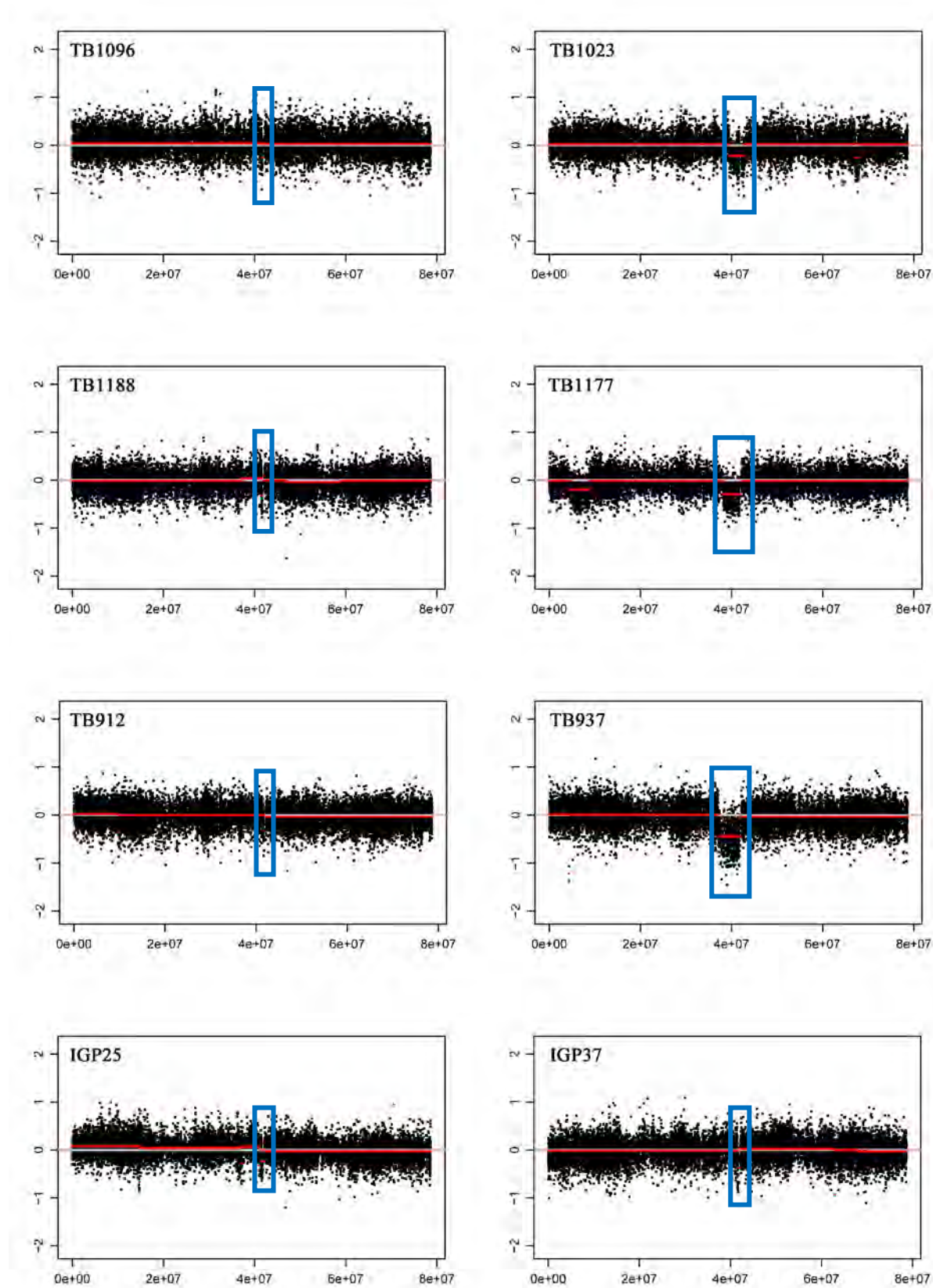


17q21 – 2. Bereich

Eine sehr kleine umschriebene Deletion von etwa 10kb Größe fand sich in insgesamt 16 von 72 Prostatakarzinomen (22,2%) (Abbildung 188). In diesem Bereich befand sich lediglich ein Gen mit unbekannter Funktion (KIAA1267, Abbildung 189, roter Pfeil in Abbildung 190 und Abbildung 191). Auffällig war, dass auch in vielen anderen Array-CGH-Analysen (andere Tumortypen) Signale in genau diesem Bereich auftraten. Dabei kann es sich sowohl um winzige Deletionen, als auch um winzige Amplifikationen handeln. Dies macht es gut möglich, dass es sich um einen Chipartefakt handelt, z.B. um einen SNP, an dem nur ungenügend Hybridisierung erfolgt und der deshalb aufgrund einer außerordentlich schwachen Signalstärke dazu neigt, artifizielle Messresultate zu zeigen.

Die Heatmap-Darstellung verdeutlichte, dass die kleinen, oben angesprochenen Deletionen tatsächlich sehr umschrieben das Gen KIAA1267 teildeletierten. Auffällig ist, dass dieser Bereich direkt an einen recht breiten, Marker-leeren Bereich angrenzte.

Abbildung 188: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)



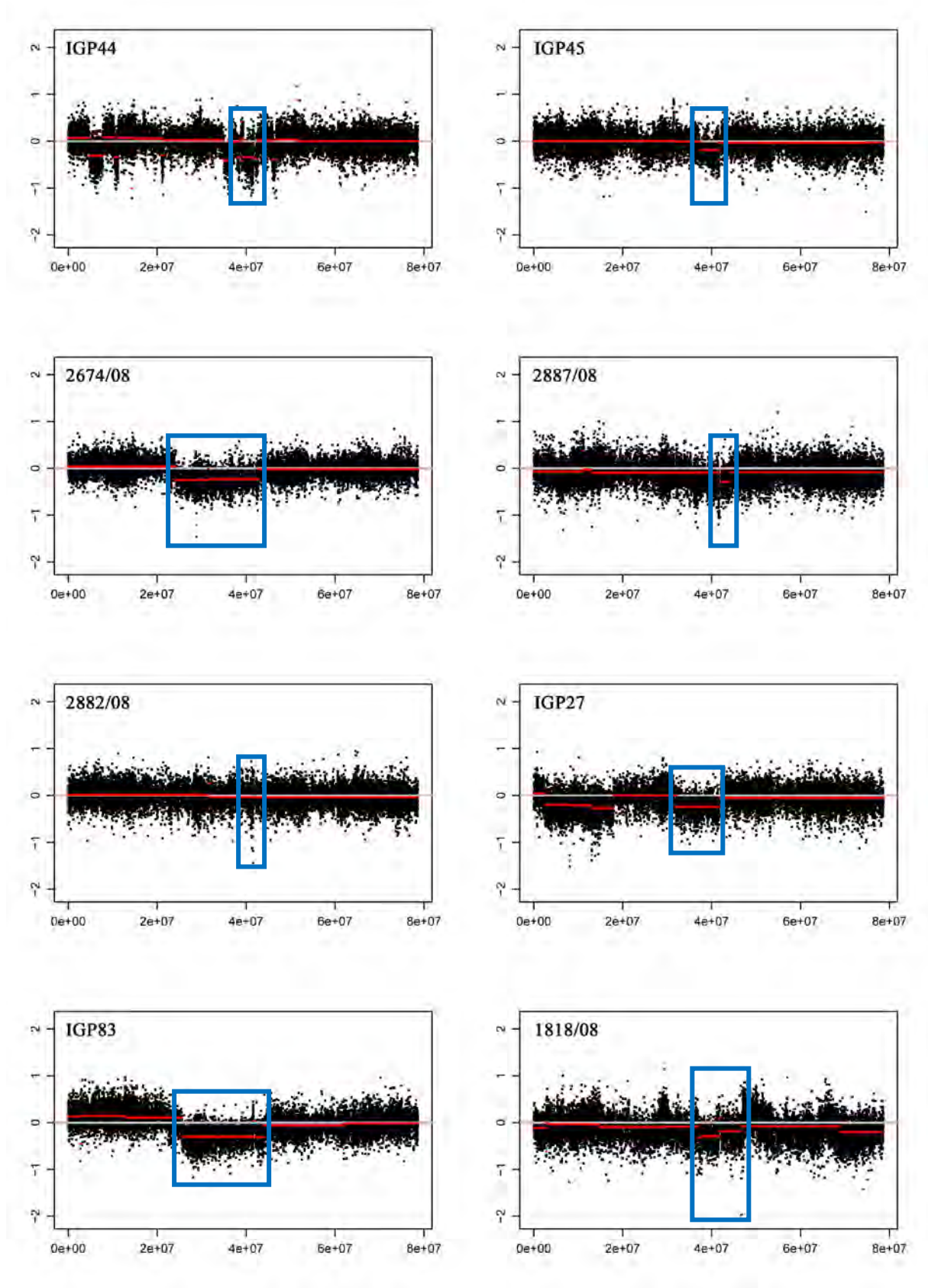


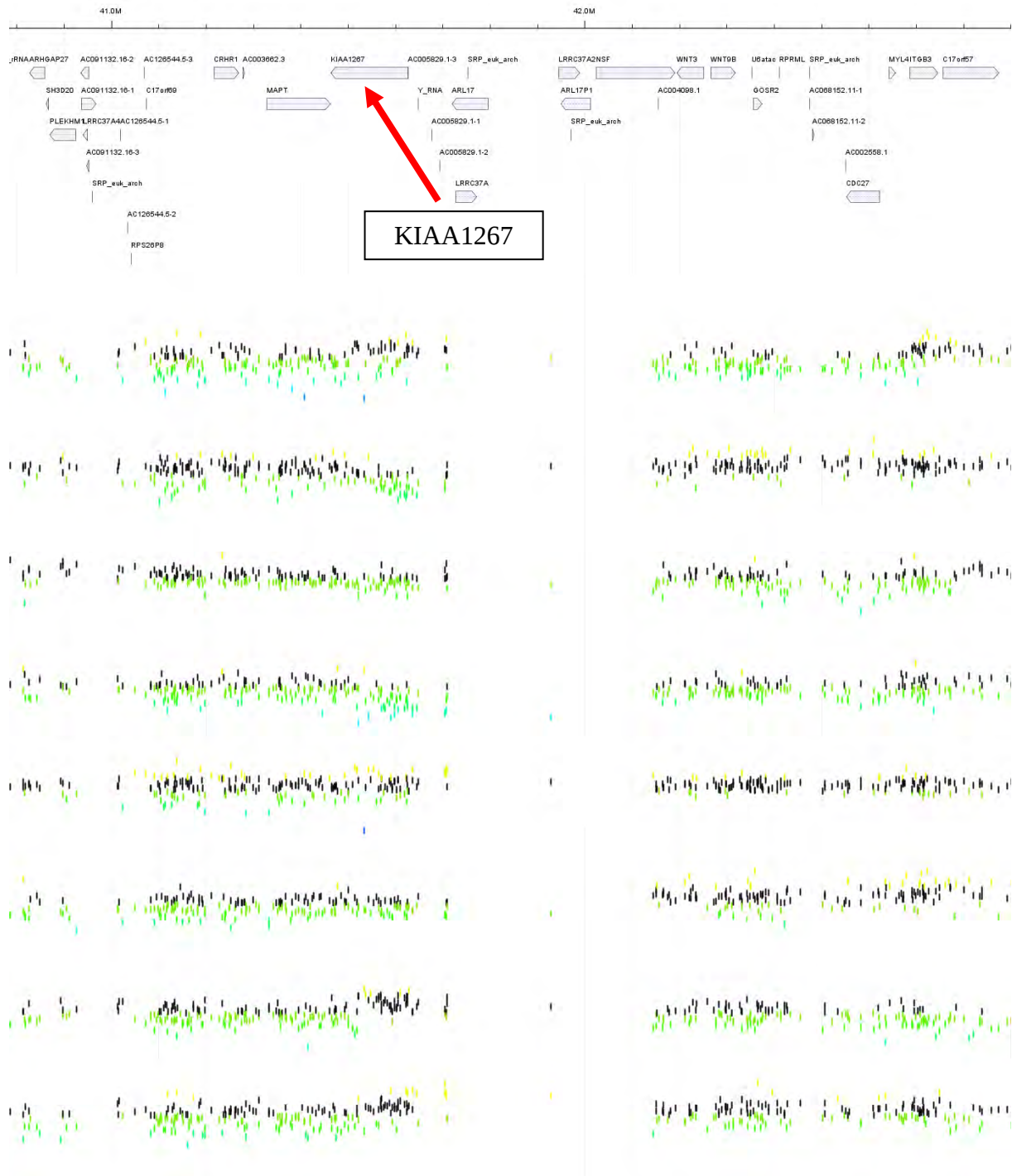
Abbildung 189: Kartierung der Deletionen auf 17q21

TB1096	TB1023	TB1188	TB1177	TB912	TB937	IGP25	IGP37	IGP44	IGP45	2674/08	2887/08	2882/08	IGP27	IGP83	1818/08				
	DEL116.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	AC091132.1	40935433	40967414
	DEL144.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	LRRC37A4	40933695	40948005
	DEL143.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	AC091132.1	40947793	40951801
	DEL140.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	RP326P8	41041705	41042134
	DEL142.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	AC126544.5	41069421	41069395
	DEL141.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	CTTrrf63	41073731	41075005
	DEL140.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	CRHR1	41217449	41268373
	DEL143.0		DEL18.18		DEL30.01			DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01				DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	AC009662	412176037	41280212
DEL316.0	DEL144.0	DEL18.00	DEL18.18	DEL26.1	DEL30.01	DEL40.07	DEL313.01	DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01	DEL323.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	KIAA1267	41463181	41625343	
DEL317.0	DEL144.0	DEL18.00	DEL18.18	DEL26.1	DEL30.01	DEL40.07	DEL313.01	DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01	DEL323.01	DEL326.02	DEL330.01	DEL332.01	AC091132.1	41702116	41702103	
DEL116.0			DEL18.18	DEL26.1	DEL30.01	DEL40.07	DEL313.01	DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01		DEL326.02		DEL332.02	ARL17	41719640	41794865	
DEL144.0			DEL18.18	DEL26.1	DEL30.01	DEL40.07	DEL313.01	DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01		DEL326.02		DEL332.02	LRRC37A	41726926	41770916	
DEL143.0						DEL40.07		DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01				DEL332.02	LRRC37A2	41945332	41983332	
DEL140.0						DEL40.07		DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01				DEL332.02	ARL17P1	41949797	42012364	
DEL142.0						DEL40.07		DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	NSF	42023331	42190000		
DEL141.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	WNT3	42195044	42250980		
DEL140.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	WNT3B	42265711	42371484		
DEL143.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	GOSR2	42355495	42373732		
DEL144.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	RPRML	42411010	42411572		
DEL140.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	AC068152.1	42480430	42483361		
DEL142.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	CDC2T	42526225	42621664		
DEL141.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	MTFL4	42641427	42656044		
DEL140.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	ITGB3	42666207	42745076		
DEL143.0								DEL316.07	DEL317.01	DEL320.01	DEL321.01			DEL330.02	CTTrrf5T	42756346	42873674		

Abbildung 190: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1096, TB1023, TB1188, TB1177, TB912, TB937, IGP25, IGP37



Abbildung 191: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP44, IGP45, 2674/08, 2887/08, 2882/08, IGP27, IGP83, 1818/08



Zugewinne

Chromosom 17p

Auf dem gesamten p-Arm von Chromosom 17 fanden sich nur 3 Zugewinne in 2 verschiedenen Prostatakarzinomen. Zu umschriebenen gemeinsam zugewonnenen Bereichen kam es nicht.

Chromosom 17q

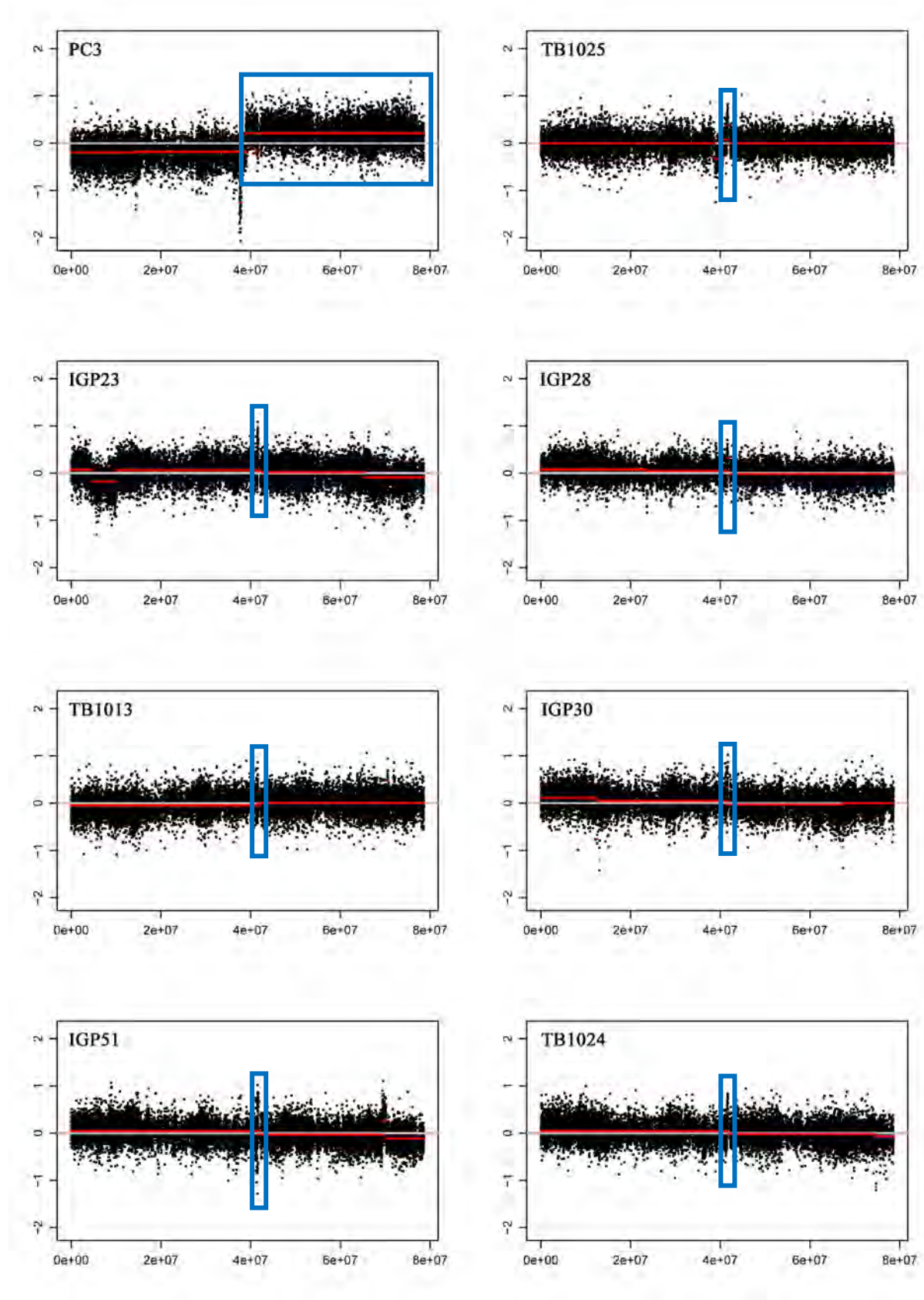
17q21

Auf dem q-Arm von Chromosom 17 fanden sich 12 Zugewinne in ebensovielen Prostatakarzinomen und ein Zugewinn in der Zelllinie PC3 (Abbildung 192). Ein umschriebener gemeinsam zugewonnener Bereich fand sich nur an einer Stelle, nämlich auf der Bande 17q21.

Hier wiesen 9 Prostatakarzinome einen Zugewinn von jeweils nur einigen Kilobasen Länge auf (max. 410kb, TB1025). Der Zugewinn in IGP78 umfasste lediglich 84kb und definierte somit den kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereich, der exakt auf das Zielgen des zuletzt beschriebenen kleinsten gemeinsam deletierten Bereiches, KIAA1267, fiel (Abbildung 193). Wie oben beschrieben, scheint es sich hierbei um einen Chipartefakt zu handeln.

Dieser Bereich war ebenfalls in der Zelllinie PC3 zugewonnen, allerdings bemaß der gesamte zugewonnene Bereich hier 39,7Mb.

Abbildung 192: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q21 Zugewinnen



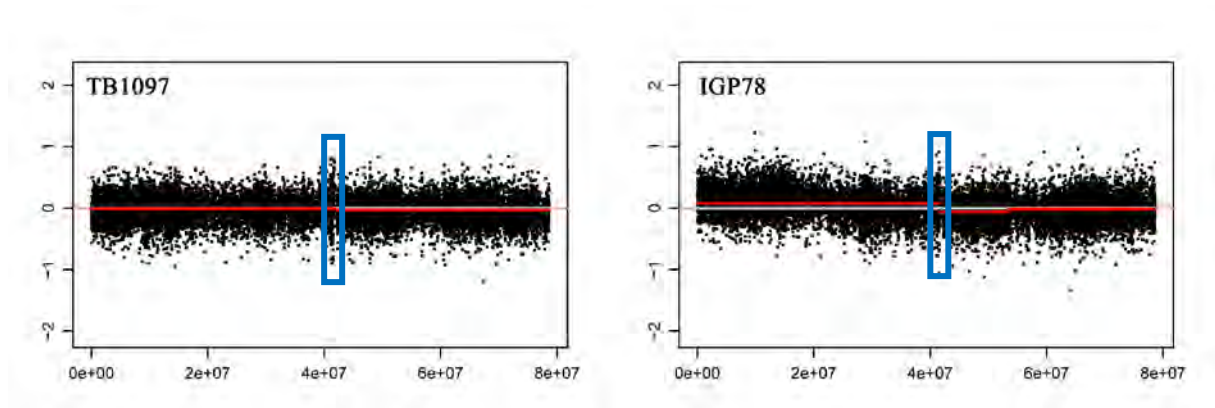


Abbildung 193: Kartierung der Zugewinne auf 17q21

PC3	TB1025	IGP23	IGP28	TB1013	IGP30	IGP51	TB1024	TB1097	IGP78			
AMP241.01										CRHR1	41217449	41268973
AMP241.01										AC003662.3	41278037	41280212
AMP241.01										MAPT	41287324	41287457
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	KIAA1267	41463181	41625943
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	AC005829.1-3	41626716	41627083
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	ARE17	41713348	41734883
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	LRRC37A	41726926	41770918
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	LRRC37A2	41945392	41988332
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	ARL17P1	41949797	42012364
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	NSF	42023391	42190000
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	WNT3	42195044	42250980
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	WNT9B	42265711	42317484
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	GOSR2	42355485	42373732
AMP241.01	AMP242.01	AMP243.01	AMP244.01	AMP245.01	AMP246.01	AMP247.01	AMP248.01	AMP249.01	AMP250.01	RPRML	42411010	42411372

3.18 Chromosom 18

Deletionen

Chromosom 18p

18p11

Auf Chromosom 18p fielen 2 kleinste gemeinsam deletierte Bereiche auf, die beide telomernah auf der Bande 18p11 gelegen waren.

Beide kleinsten gemeinsam deletierten Bereiche waren in jeweils 3 Prostatakarzinomen deletiert. Die größte Deletion war in beiden Bereichen eine 2,6Mb lange Deletion in IGP38. Der erste kleinste gemeinsam deletierte Bereich wurde darüberhinaus von 2 Deletionen in IGP25 (666kb) und IGP41 (606kb) gebildet und beinhaltete 5 Gene (Abbildung 195).

Der zweite kleinste gemeinsam deletierte Bereich lag 1,2Mb centromerwärts des ersten Bereichs. Zusätzlich zu der bereits erwähnten Deletion in IGP38 wurde dieser Bereich von zwei Deletionen gebildet, die sich allerdings nur über 109kb (IGP31) und 146kb (IGP33) in einem genleeren Bereich erstreckten.

Das einzige möglicherweise tumorrelevante Gen im ersten kleinsten gemeinsam deletierten Bereich war USP14. Dieses Gen kodiert für die Ubiquitin-spezifische Peptidase 14, welche Ubiquitin von ubiquitinierten Proteinen spalten kann. Es existiert eine Studie, in der gezeigt wurde, dass die Expression von USP14 mit dem Stage ($p=0.03$), dem Lymphknotenbefall ($p=0.03$) und dem Vorliegen von Lebermetastasen ($p=0.03$) beim Kolonkarzinom korreliert. Eine Deletion in Prostatakarzinomen scheint also eigentlich nicht tumorförderlich zu sein (171).

Abbildung 194: Kopiezahlprofil von Chromosom 18 mit 18p11 Deletionen

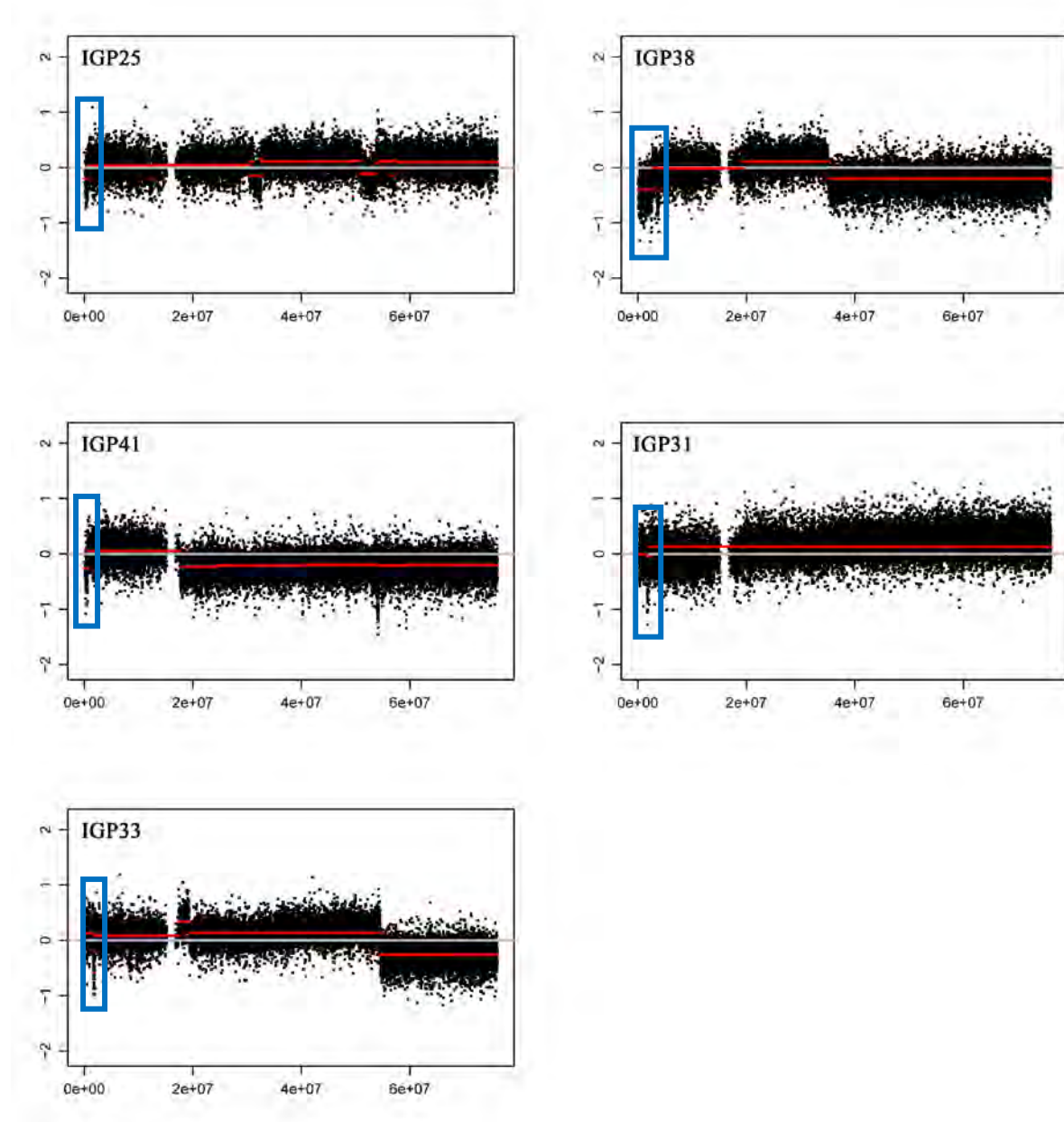


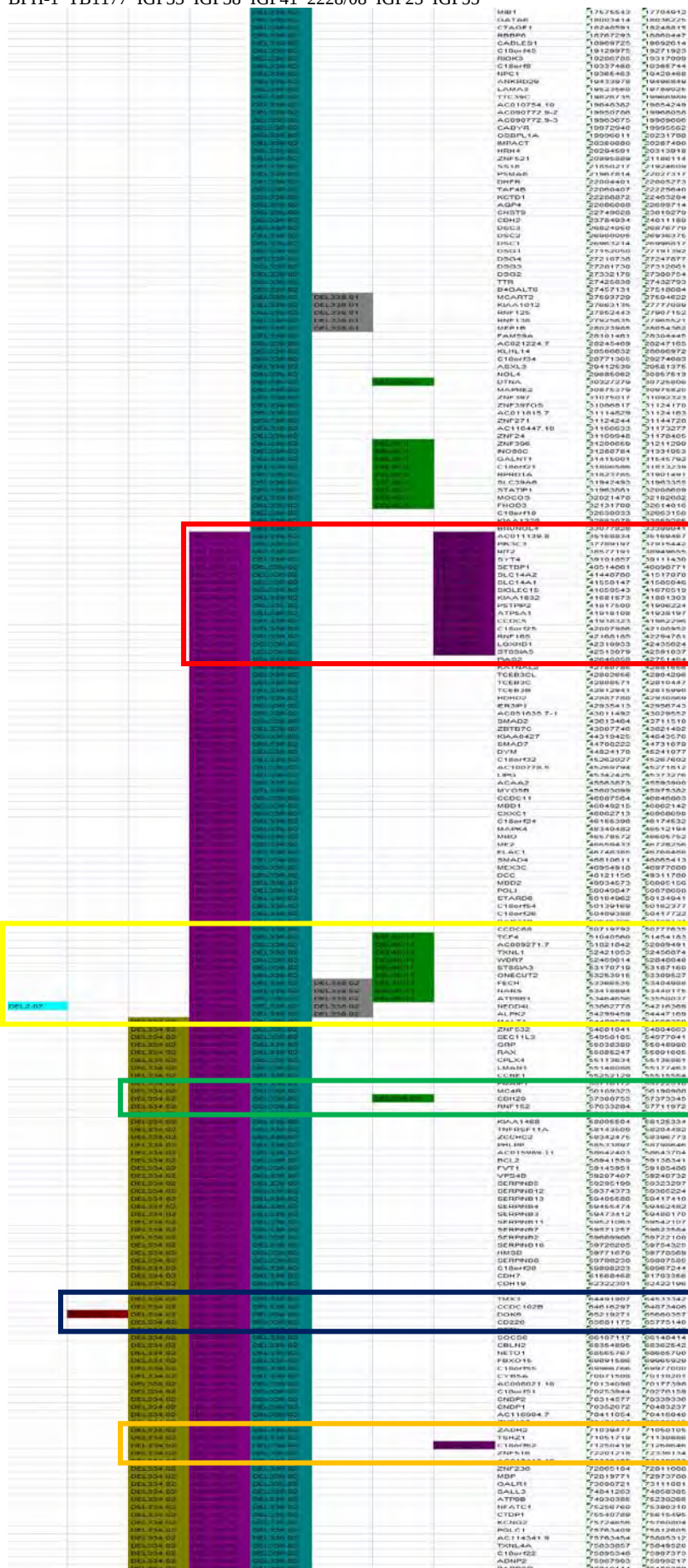
Abbildung 195: Kartierung der Deletionen auf 18p11

IGP25			IGP38		IGP41		
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	AP001005.6-1	37358	39626
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	AP001005.6-2	99065	112217
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	USP14	148479	203739
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	THOC1	204527	258059
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	COLEC12	309356	490689
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	CETN1	570367	571524
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	CLUL1	586998	640291
DEL40.08			DEL335.01	DEL336.01	C18orf56	639821	648348
DEL40.08			DEL335.01		TYMS	647619	663492
DEL40.08			DEL335.01		ENOSF1	663918	702642
			DEL335.01		YES1	711588	802327
			DEL335.01		ADCYAP1	895061	902173
			DEL335.01		C18orf2	1259822	1349630
			DEL335.01		METTL4	2527525	2561489
			DEL335.01		KNTC2	2561579	2606633
					AP001011.6-2	2645886	2678689

Chromosom 18q

Auf Chromosom 18q zeigten sich mehrere, in jeweils 3 oder 4 Fällen gemeinsam deletierte Bereiche. An allen diesen Bereichen waren lange Deletionen in IGP38 (41Mb) und IGP41 (58,5Mb) beteiligt.

Abbildung 196: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 18q
BPH-1 TB1177 IGP33 IGP38 IGP41 2228/08 IGP25 IGP55



18q12

Ein kleinster gemeinsam deletierter Bereich wurde zusätzlich mit dem Fall IGP55 gebildet und von diesem auch in seiner Länge (7,7Mb) definiert (Abbildung 197). In diesem kleinsten gemeinsam deletierten Bereich lagen 13 Gene (Abbildung 198).

Abbildung 197: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q12 Deletionen

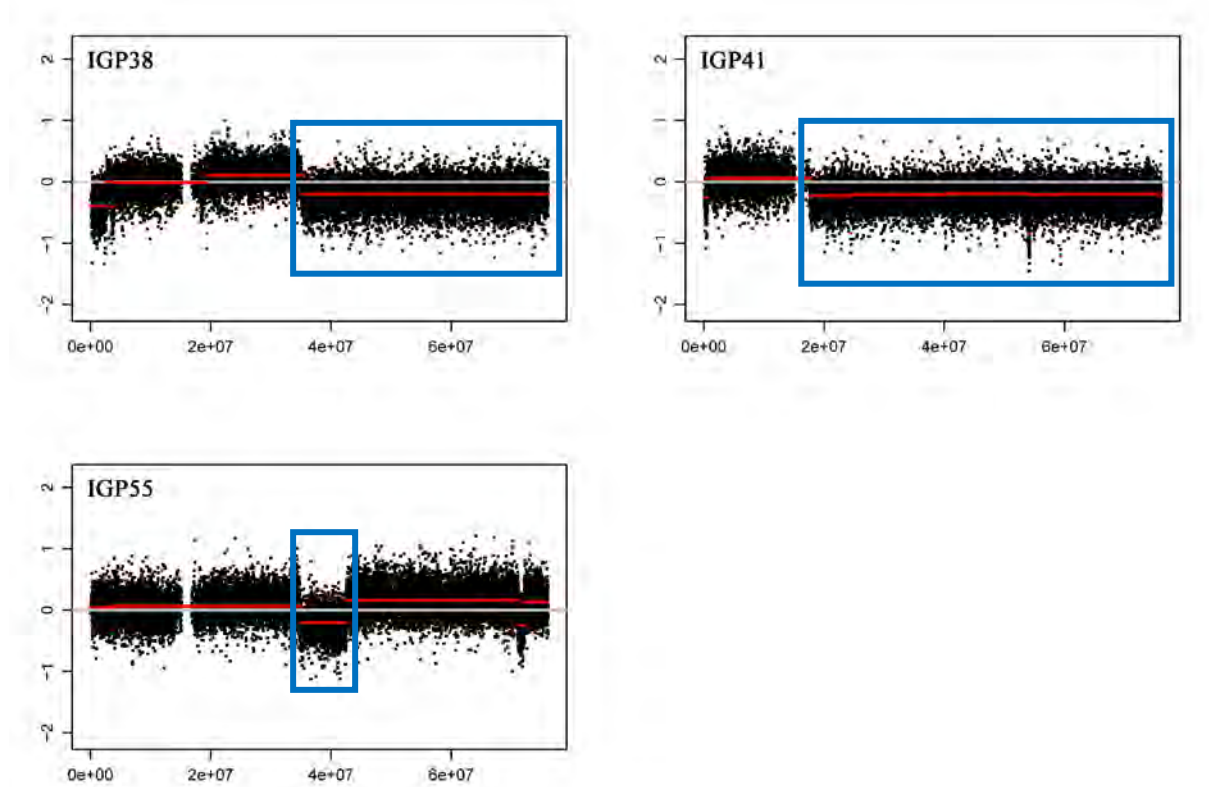


Abbildung 198: Kartierung der Deletionen auf 18q12

IGP38		IGP41		IGP55			
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	BRUNOL1	33877828	33309941
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	AC011139.8	35168834	35169467
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	PIK3C3	37789197	37915442
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	RIT2	38577191	38949655
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	SYT4	39101857	39111430
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	SETBP1	40514861	40898771
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	SLC14A2	41448780	41517070
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	SLC14A1	41558147	41585046
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	SIGLEC15	41659543	41676519
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	KIAA1632	41681573	41801303
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	PSTPIP2	41817500	41906224
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	ATP5A1	41918108	41938197
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	CCDC5	41938323	41962296
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	C18orf25	42007986	42100952
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	RNF165	42168185	42294781
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	LOXHD1	42310933	42435624
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	ST8SIA5	42513079	42591037
DEL335.03	DEL336.02			DEL340.01	PIA32	42640058	42731404

18q21

In jeweils 4 Fällen waren Bereiche auf der Bande 18q21 deletiert. Außer in den Fällen IGP38 und IGP41 waren die beiden kleinsten gemeinsam deletierten Bereiche auch in dem Fall 2228/08 deletiert.

Der erste kleinste gemeinsam deletierte Bereich wurde darüberhinaus von dem Fall IGP25 definiert, umfasste 351kb und beinhaltete 3 Gene (Abbildung 200), die allesamt nicht für das Tumorgeschehen relevant zu sein scheinen.

Der zweite kleinste gemeinsam deletierte Bereich wurde durch eine nur 5kb umfassende Deletion in der Zelllinie BPH-1 definiert, die nur das Gen NEDD4L beinhaltete (Abbildung 200). Diese Deletion ist interessant, weil BPH-1 eine als benigne geltende Zelllinie aus einer Prostatahyperplasie ist. Es handelt sich interessanterweise um ein Androgen-reguliertes Gen, das normalerweise während der Embryonalentwicklung herunterreguliert wird. Die Deletion könnte eine sehr frühe Veränderung auf dem Weg zum PCA darstellen.

In einer vorangegangenen Studie wurden NEDD4L-Transkripte durch Androgene in LNCaP-Zellen als hochreguliert beschrieben (172). Darüberhinaus existiert eine Studie, in der die NEDD4L-Expression in Prostatakarzinomen im Vergleich zu benignen Prostataen als signifikant erniedrigt beschrieben wird ($p < 0.001$). Diese Studie sagt außerdem aus, dass die Herunterregulierung mit steigendem Gleason-Grad zunimmt ($p < 0.05$) (173).

Abbildung 199: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q21 Deletionen

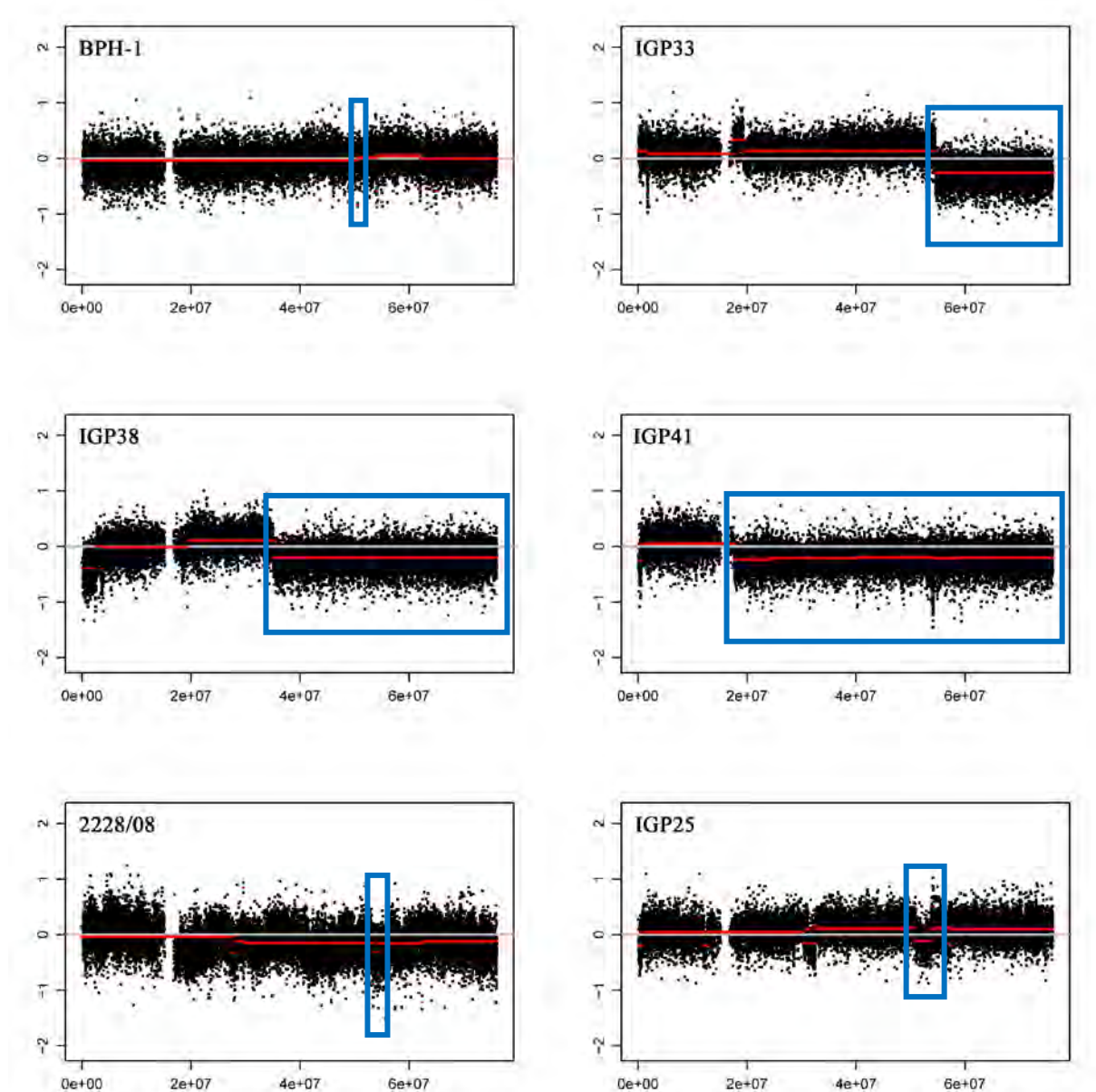


Abbildung 200: Kartierung der Deletionen auf 18q21

BPH-1 IGP33 IGP38 IGP41 2228/08 IGP25

		DEL335.03	DEL336.02			CCDC68	50719792	50777635
		DEL335.03	DEL336.02		DEL40.11	TCF4	51040560	51454183
		DEL335.03	DEL336.02		DEL40.11	AC009271.7	51821842	52009491
		DEL335.03	DEL336.02		DEL40.11	TXNL1	52421053	52456874
		DEL335.03	DEL336.02		DEL40.11	WDR7	52469614	52848040
		DEL335.03	DEL336.02		DEL40.11	ST8SIA3	53170719	53187160
		DEL335.03	DEL336.02		DEL40.11	ONFCUT2	53253915	53309527
		DEL335.03	DEL336.02	DEL338.02	DEL40.11	FECH	53366535	53404988
		DEL335.03	DEL336.02	DEL338.02	DEL40.11	NARS	53418894	53440175
		DEL335.03	DEL336.02	DEL338.02	DEL40.11	ATP8B1	53464656	53550037
DEL2.07		DEL335.03	DEL336.02	DEL338.02		NEDD4L	53862778	54216369
		DEL335.03	DEL336.02	DEL338.02		ALPK2	54299459	54447169
	DEL334.02	DEL335.03	DEL336.02			MALT1	54489598	54568350

Ebenfalls auf der Bande 18q21 fand sich ein weiterer kleinster gemeinsam deletierter Bereich. Dieser war außer in den Fällen IGP38 und IGP41 noch in den Fällen IGP33 und IGP25

deletiert (Abbildung 201), wobei die Deletion in Letzterem nur 112kb umfasste und den kleinsten gemeinsam deletierten Bereich definierte.

Dieser beinhaltete nur ein Gen, CDH20 (Abbildung 202), welches für ein Cadherin, also ein Kalzium-abhängiges Glykoprotein, dessen Funktion in der Zell-Zell-Adhäsion liegt, kodiert. Da die Zelladhäsion für die Invasivität und Metastasierungsfähigkeit von Tumoren eine wichtige Rolle spielt, liegt nahe, dass dieses Gen für die Tumorigenese relevant sein könnte. Darüberhinaus ist CDH20 bei SNP-Array Analysen von Barrett-Karzinomen als Tumorsuppressor-Kandidatengen mit Kopiezahlverlusten in 41% der Fälle beschrieben worden (174).

Abbildung 201: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q21 Deletionen

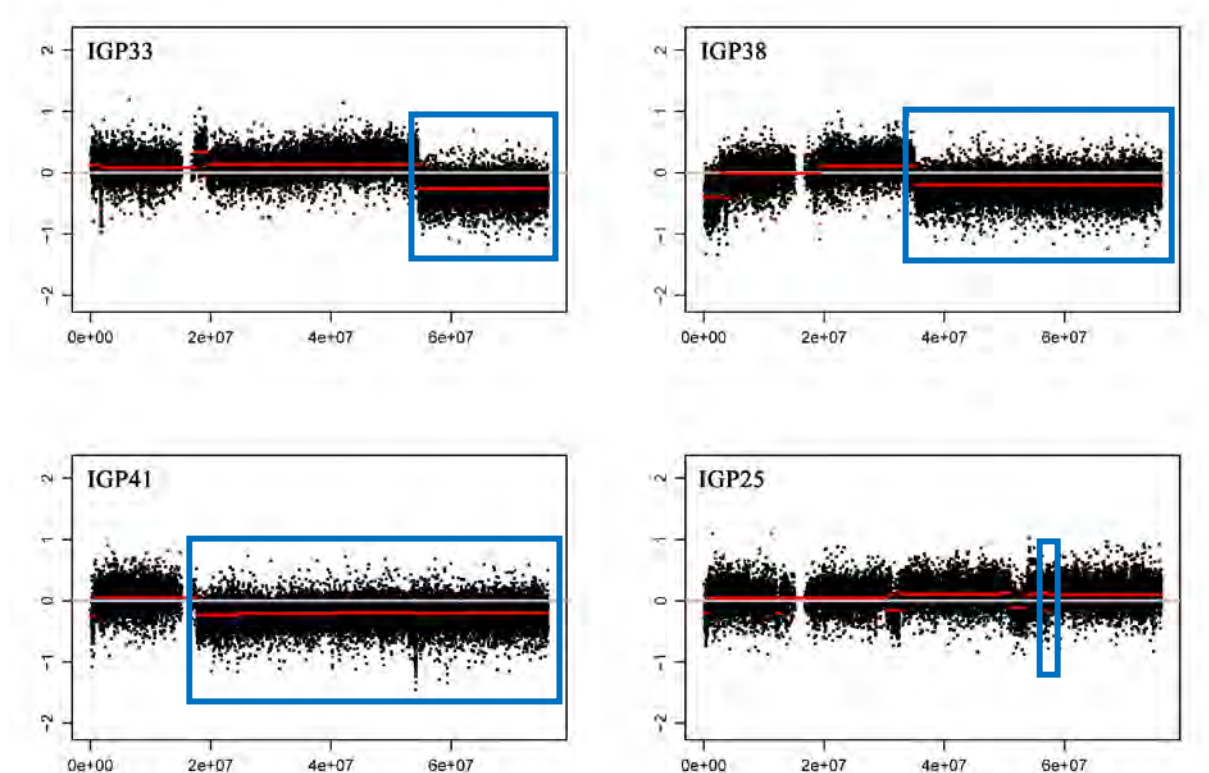
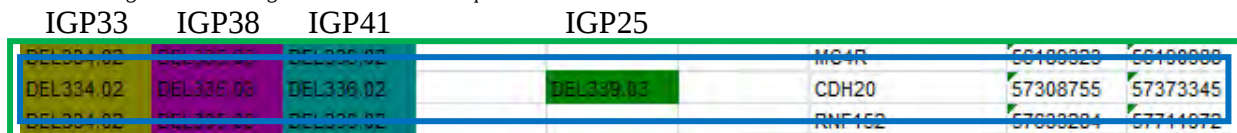


Abbildung 202: Kartierung der Deletionen auf 18q21



18q22

Auf der Bande 18q22 fand sich ein kleinster gemeinsam deletierter Bereich, der durch den Fall TB1117 bestimmt wurde, der eine winzige, 22kb umfassende Deletion aufwies (Abbildung 203). Innerhalb dieses Bereichs lag nur ein Gen, DOK6, ein intrazellulärer Adapter des RET-Signalweges, der wiederum eine Rolle in der Entwicklung von Neuriten spielt (Abbildung 204). Für die Tumorentstehung der Prostata scheint dieses Gen keine bedeutende Rolle zu spielen (175).

Abbildung 203: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q22 Deletionen

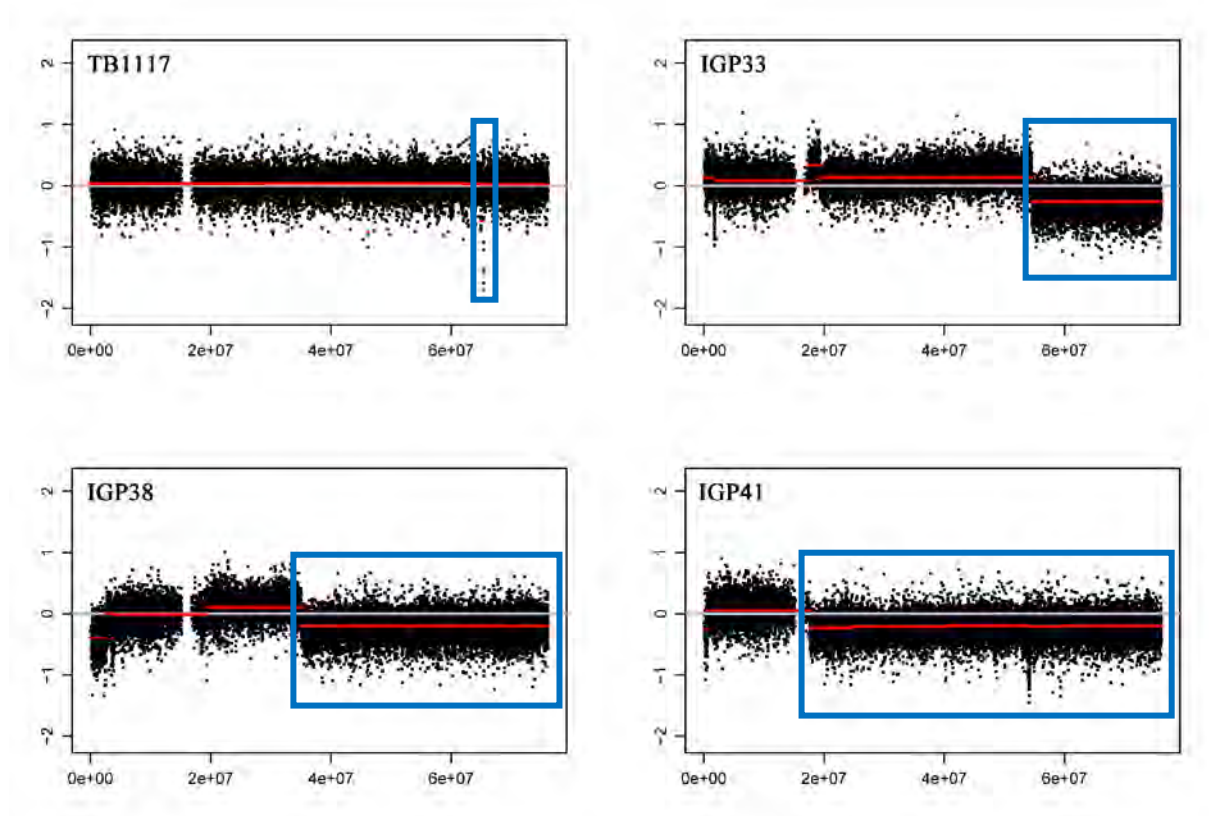


Abbildung 204: Kartierung der Deletionen auf 18q22

TB1177 IGP33 IGP38 IGP41

	DEL334.02	DEL335.03	DEL336.02			CCDC102B	64616287	64873486
DEL22.01	DEL334.02	DEL335.03	DEL336.02			DOK6	65219271	65660357
	DEL337.04	DEL338.05	DEL339.06			CD226	65661173	65773140

18q22-18q23

Der letzte kleinste gemeinsam deletierte Bereich auf Chromosom 18q fand sich auf der Bande 18q22-18q23. Er wurde von einer 979kb umfassenden Deletion in dem Fall IGP55 definiert (Abbildung 205) und beinhaltete nur ein Gen, C18orf62, ein Gen ohne bekannte Funktion (Abbildung 206).

Abbildung 205: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q22-23 Deletionen

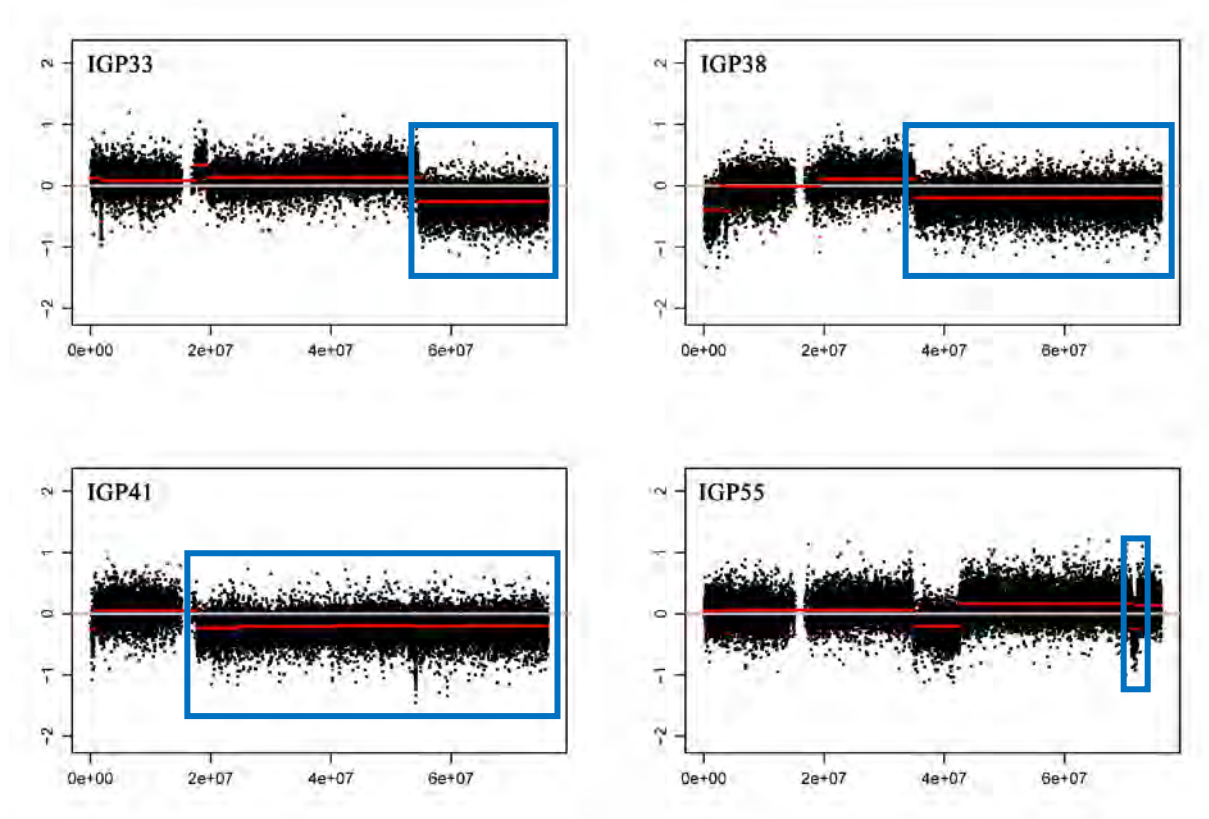


Abbildung 206: Kartierung der Deletionen auf 18q22-23



Zugewinne

Auf dem gesamten Chromosom 18 fanden sich nur 5 Zugewinne in dem Fall IGP57 sowie in den Zelllinien DU145 und PC3. Zu Überschneidungen kam es nicht.

3.19 Chromosom 19

Deletionen

Chromosom 19p

19p11

Auf Chromosom 19p zeigten sich Deletionen in 3 Prostatakarzinomen (TB937, IGP47 und 2686/08), die einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich umschrieben und eine weitere, sehr kleine Deletion in der Zelllinie BPH-1, die mit zwei der drei vorgenannten Fälle (IGP47 und 2686/08) überlappte (Abbildung 207). Diese Region enthielt allerdings kein Proteinkodierendes Gen (roter Rahmen, Abbildung 208). Der größere kleinste gemeinsam deletierte Bereich enthielt 33 Gene, darunter das Gen APC2 (blauer Rahmen, Abbildung 208).

APC2 ist ein homologes Gen des APC, des Adenomatöse Polyposis Coli Tumor Suppressor Gens. Defekte dieses Gens sind verantwortlich für das Auftreten der familiären Adenomatösen Polyposis. Wie auch das APC kodiert APC2 für ein Protein, das für einen schnellen Abbau von Beta-Catenin sorgt und somit wahrscheinlich als Tumorsuppressorgen wirkt (176).

Abbildung 207: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19p11 Deletionen

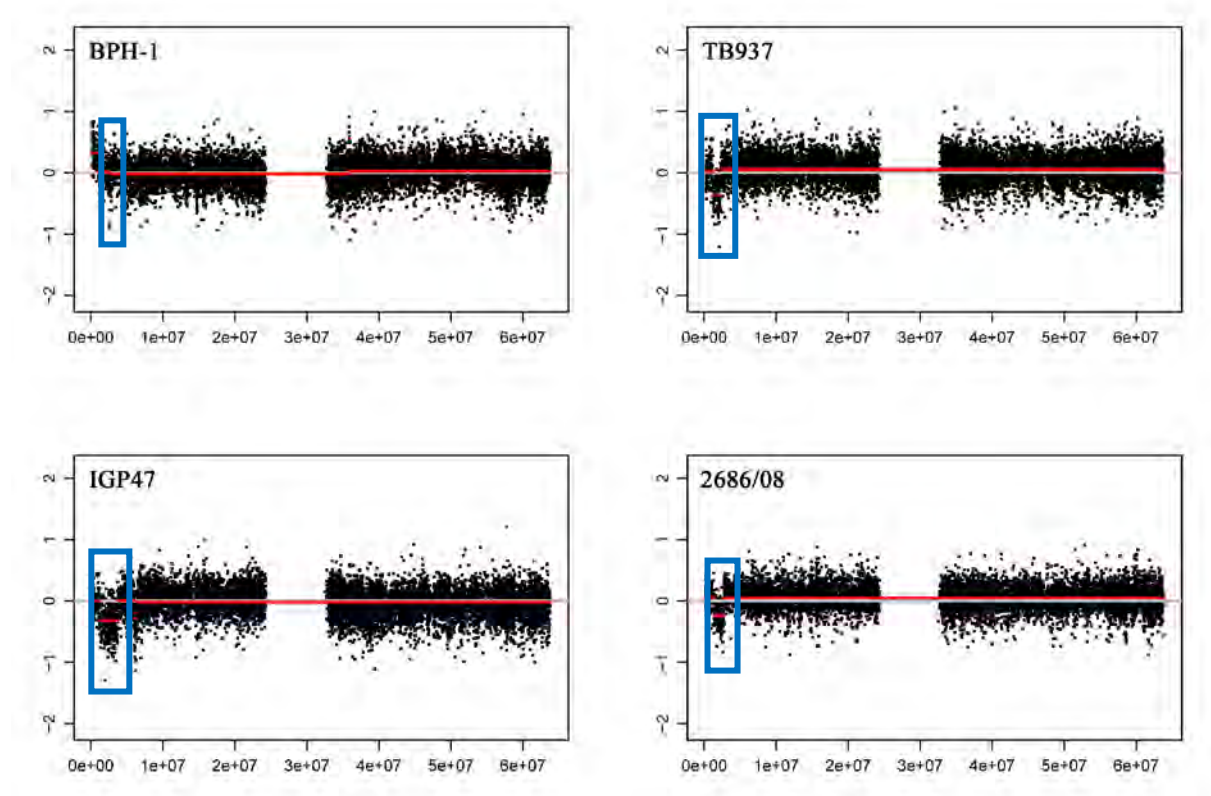


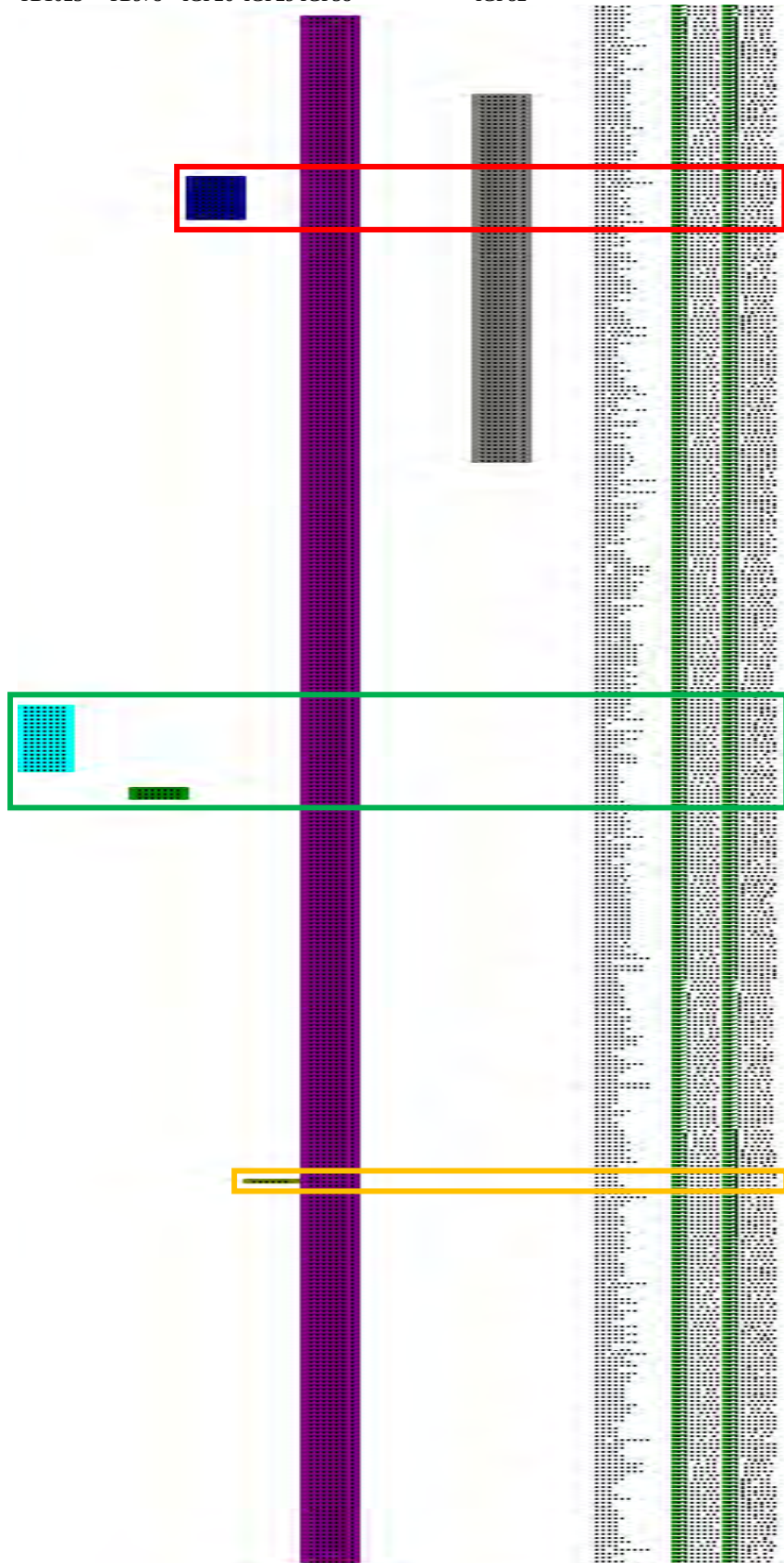
Abbildung 208: Kartierung der Deletionen auf 19p11
BPH-1 TB937 IGP47 2686/08

			MIDN	1199552	1210139
DEL31.01			CIRBP	1220336	1224169
DEL31.01			C19orf24	1226438	1230227
DEL31.01			AC004258.1	1226520	1230227
DEL31.01	DEL342.01		EFNA2	1237168	1250944
DEL31.01	DEL342.01		MUM1	1300175	1329427
DEL31.01	DEL342.01		NDUFS7	1334906	1346583
DEL31.01	DEL342.01		GAMT	1348089	1352552
DEL31.01	DEL342.01		DAZAP1	1358584	1386683
DEL31.01	DEL342.01		RPS13P2	1388888	1391192
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	APC2	1401148	1424243
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	C19orf25	1425814	1430198
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	PCSK4	1432427	1441407
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	REEP6	1442023	1448926
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	ADAMTSL5	1456023	1464019
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	PLK5P	1475073	1486455
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	MEX3D	1505669	1519057
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	MBD3	1527678	1543652
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	UQCR	1548180	1556431
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	TCF3	1560293	1601277
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	ONECUT3	1704662	1726444
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	ATP8B3	1733076	1763270
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	REXO1	1766245	1799452
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	KLF16	1803398	1814564
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	FAM108A4	1827976	1836494
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AC012615.4	1856373	1877009
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	SCAMP4	1856373	1877012
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	ADAT3	1856417	1864444
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	CSNK1G2	1892188	1931455
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	C19orf34	1903526	1905548
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	BTBD2	1936447	1966702
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	MKNK2	1988481	2002243
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	MOBK2A	2022037	2047304
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	C19orf36	2035101	2050583
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AP3D1	2051993	2102556
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	DOT1L	2115148	2181007
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	PLEKHJ1	2184155	2187319
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	SF3A2	2187816	2199677
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AMH	2200113	2203072
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	JSRP1	2203252	2206346
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	OAZ1	2220520	2224487
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	C19orf35	2225631	2233175
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	LINGO3	2240774	2259156
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	LSM7	2272522	2279710
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AC004410.1	2279629	2306099
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	TMPPGG6	2314034	2337096
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	TIMM13	2376630	2378875
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	LMNB2	2379165	2407958
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AC004410.1	2407105	2409057
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AC005512.1-2	2462218	2653746
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	SNR7	2465161	2669188
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AC005512.1-3	2475374	2475941
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	AC104537.2	2489108	2489786
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	DARS1	2665566	2672369
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	SLC39A3	2683525	2691074
DEL31.01	DEL342.01	DEL344.01	SGTA	2705712	2734354
DEL31.01	DEL342.01		THOP1	2736506	2764588
DEL31.01	DEL342.01		ZNF554	2770872	2787733
DEL31.01	DEL342.01		ZNF555	2792473	2808682
DEL31.01	DEL342.01		ZNF556	2818333	2829501
DEL31.01	DEL342.01		ZNF77	2847754	2895931
DEL31.01	DEL342.01		ZNF57	2851896	2869465
DEL31.01	DEL342.01		TLE6	2927853	2946176
DEL31.01	DEL342.01		TLE2	2948637	2980022
DEL31.01	DEL342.01		AES	3003908	3013964
DEL31.01	DEL342.01		GNA11	3045408	3072452
DEL31.01	DEL342.01		GNA15	3087191	3114766
DEL31.01	DEL342.01		S1PR4	3129766	3131329
DEL31.01	DEL342.01		NCLN	3136875	3160572
DEL31.01	DEL342.01		BRUNOL5	3175701	3248071
DEL31.01	DEL342.01		NFIC	3310616	3414603
DEL31.01	DEL342.01		AC005551.1	3425406	3434401
DEL31.01	DEL342.01		DOHH	3441824	3451621
DEL31.01	DEL342.01		RAX2	3448813	3723219
DEL31.01	DEL342.01		FZR1	3473954	3489325
DEL31.01	DEL342.01		C19orf28	3489263	3508571
DEL31.01	DEL342.01		C19orf71	3490152	3495028
DEL31.01	DEL342.01		HMG20B	3523936	3530086
DEL31.01	DEL342.01		GIPC3	3536569	3541434
DEL31.01	DEL342.01		TBXA2R	3545504	3557658
DEL31.01	DEL342.01		C19orf29	3561650	3577813
DEL31.01	DEL342.01		PIP5K1C	3581182	3651445
DEL31.01	DEL342.01		TJP3	3672735	3701807
DEL31.01	DEL342.01		APBA3	3701771	3712673
DEL31.01	DEL342.01		MRPL54	3713665	3718562

Chromosom 19q

19q13

Abbildung 209: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 19q13
TB1023 TB978 IGP26 IGP29 IGP38 IGP82



Die erste Deletion fand sich in dem Fall TB1023. Sie umfasste 620kb und 15 Gene. Die zweite Deletion fand sich in dem Fall TB978. Sie umfasste 123kb und 3 Gene, allesamt “Human Pregnancy-Specific Glycoproteins (PSGs)” (Abbildung 213). Dies sind Proteine, die während der Schwangerschaft in großer Menge von den Trophoblasten gebildet werden und in dem mütterlichen Blutkreislauf zirkulieren. Sie scheinen keine Rolle für die Entstehung eines Prostatakarzinoms zu spielen.

Abbildung 212: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Deletionen

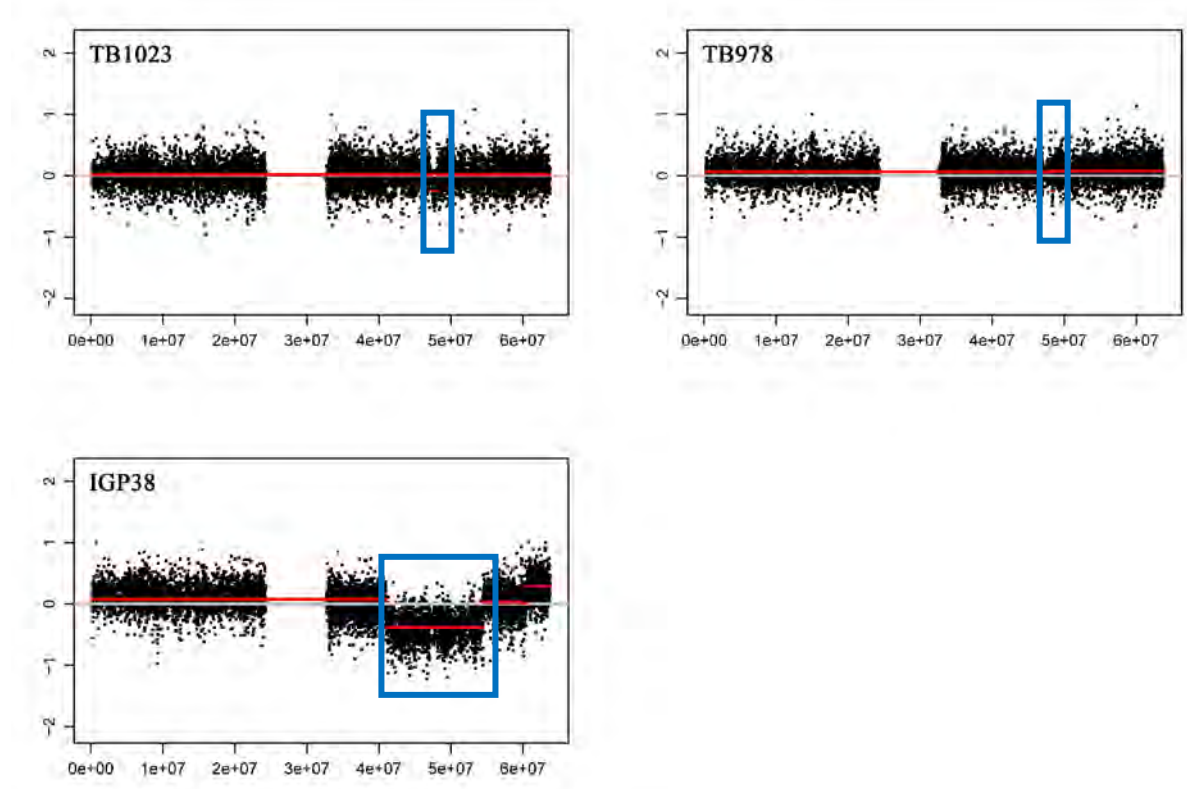


Abbildung 213: Kartierung der Deletionen auf 19q13

TB1023	TB978	IGP38
DEL14.13		DEL34.01 POU2F2 47284515 47328470
DEL14.13		DEL34.01 DEDD2 47394592 47416115
DEL14.13		DEL34.01 ZNF526 47416332 47424193
DEL14.13		DEL34.01 GSK3A 47426182 47438591
DEL14.13		DEL34.01 AC006486.1 47438767 47440965
DEL14.13		DEL34.01 ERF 47443564 47451093
DEL14.13		DEL34.01 CIC 47480657 47491789
DEL14.13		DEL34.01 PAFAH1B3 47493025 47498563
DEL14.13		DEL34.01 PRR19 47498124 47506813
DEL14.13		DEL34.01 TMEM145 47509317 47521054
DEL14.13		DEL34.01 MEGF8 47521601 47574761
DEL14.13		DEL34.01 CNFN 47583013 47586279
DEL14.13		DEL34.01 LIPE 47597499 47623418
DEL14.13		DEL34.01 CXCL17 47624280 47639040
DEL14.13		DEL34.01 CEACAM1 47701340 47724479
DEL14.13		DEL34.01 CEACAM8 47776236 47790906
DEL14.13		DEL34.01 PSG3 47917635 47936508
DEL14.13		DEL34.01 PSG8 47948678 47961688
		DEL34.01 PSG1 48048052 48075711
		DEL34.01 PSG6 48098080 48113883
		DEL34.01 PSG11 48203648 48222504
		DEL34.01 PSG2 48260203 48278665
	DEL33.11	DEL34.01 PSG5 48362248 48382528
	DEL33.11	DEL34.01 PSG4 48388694 48401766
	DEL32.11	DEL34.01 PSG9 48449275 48465522
		DEL34.01 CD177 48548666 48559320

Ebenfalls auf der Bande 19q13 fand sich eine weitere Deletion in dem Fall IGP29, die mit der langen Deletion in IGP38 kongruent lag (Abbildung 214). Sie umfasste nur 2,4kb und ein Gen, HIF3A, das involviert ist in adaptive Prozesse in hypoxischen Zellen. Eine Deletion scheint hier nicht tumorbegünstigend zu sein (177) (Abbildung 215).

Abbildung 214: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Deletionen

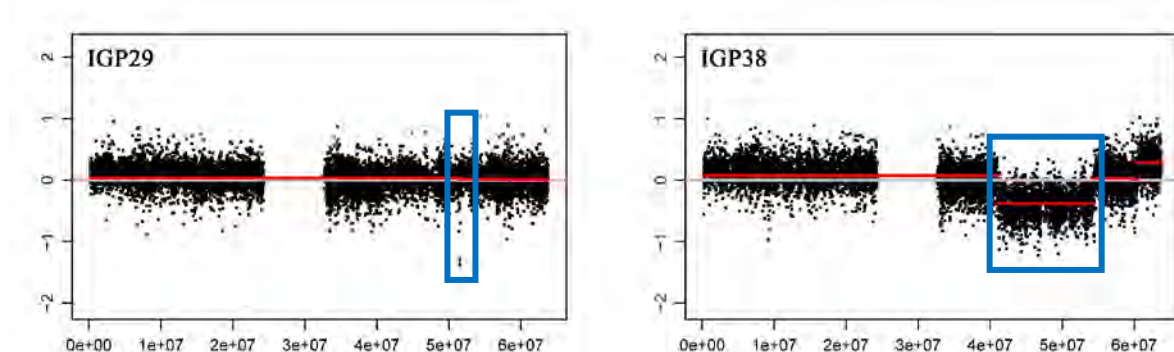


Abbildung 215: Kartierung der Deletionen auf 19q13

IGP29

IGP38

DEL341.03	IGFL1	51424849	51425793
DEL54.1	HIF3A	51492143	51538530
DEL341.03	PPP5C	51542134	51585949

Ein weiterer auffällig deletierter Bereich fand sich in etwa 8Mb telomerisch des vorbeschriebenen Bereichs. Hier wiesen 2 Prostatakarzinome, TB961 und IGP57 zwei fast identisch liegende, winzige Deletionen von 113kb und 48kb Länge auf (Abbildung 216). Im gemeinsam deletierten Bereich lagen 4 Gene, die allesamt Killer-Cell-Immunoglobulin-Like-Rezeptors (KIR) waren (Abbildung 217). Dies sind Transmembran-Glykoproteine, die von Natural Killer Cells und einigen T-Zellen exprimiert werden. Die Liganden für einige KIR-Proteine sind eine Untergruppe von HLA1 Molekülen, weshalb vermutet wird, dass KIR-Proteine eine Rolle in der Immunantwort spielen (178).

Abbildung 216: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Deletionen

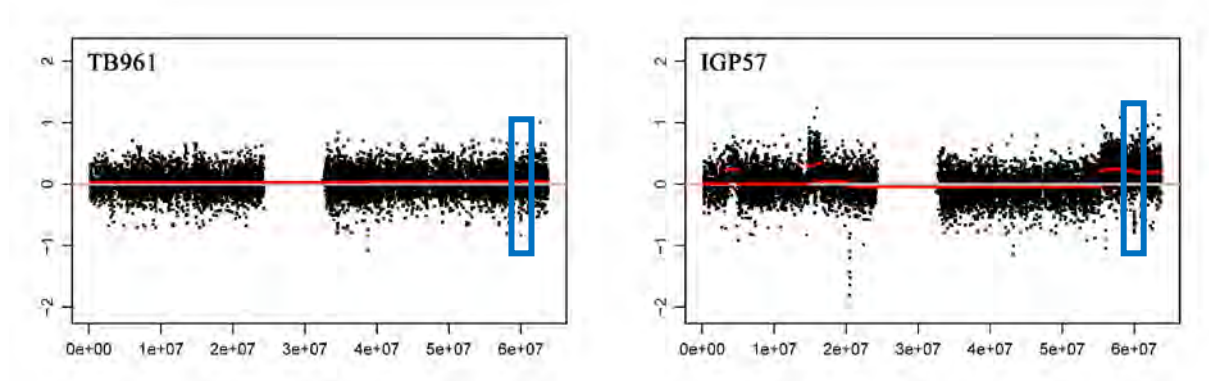


Abbildung 217: Kartierung der Deletionen auf 19q13

TB961

IGP57

DEL341.03		KIR3DL3	59927796	59939815
DEL341.03		KIR2DL3	59941786	59956316
DEL32.11	DEL345.03	KIR2DL1	59973077	60001550
DEL32.11	DEL345.03	KIR2DL4	60006878	60017784
DEL32.11	DEL345.03	KIR3DL1	60019768	60034045
DEL32.11	DEL345.03	KIR2DS4	60035986	60051835
DEL341.03		KIR3DL2	60053710	60070474
DEL341.03		FCAR	60077361	60093651

Zugewinne

Auf dem gesamten Chromosom 19 kam es zu nur 8 Zugewinnen in 3 Prostatakarzinomen und in der Zelllinie PC3.

Chromosom 19q

19q13

Der einzige Bereich, an dem ein kleinster gemeinsam zugewonnener Abschnitt auszumachen war, war am Telomer des q-Armes auf der Bande 19q13 zu finden (Abbildung 218). Hier umschrieben 3 Zugewinne in den Fällen IGP38 (3,4Mb), IGP57 (7,8Mb) und in der Zelllinie PC3 (9,5Mb) einen kleinsten gemeinsam zugewonnenen Bereich, der vom kürzesten Zugewinn (IGP38) definiert wurde und über 100 Gene beinhaltete, die hier nicht dargestellt werden, da aufgrund dieser großen Anzahl keine Aussage über die Relevanz einzelner Gene getroffen werden kann (Abbildung 219).

Abbildung 218: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Zugewinnen

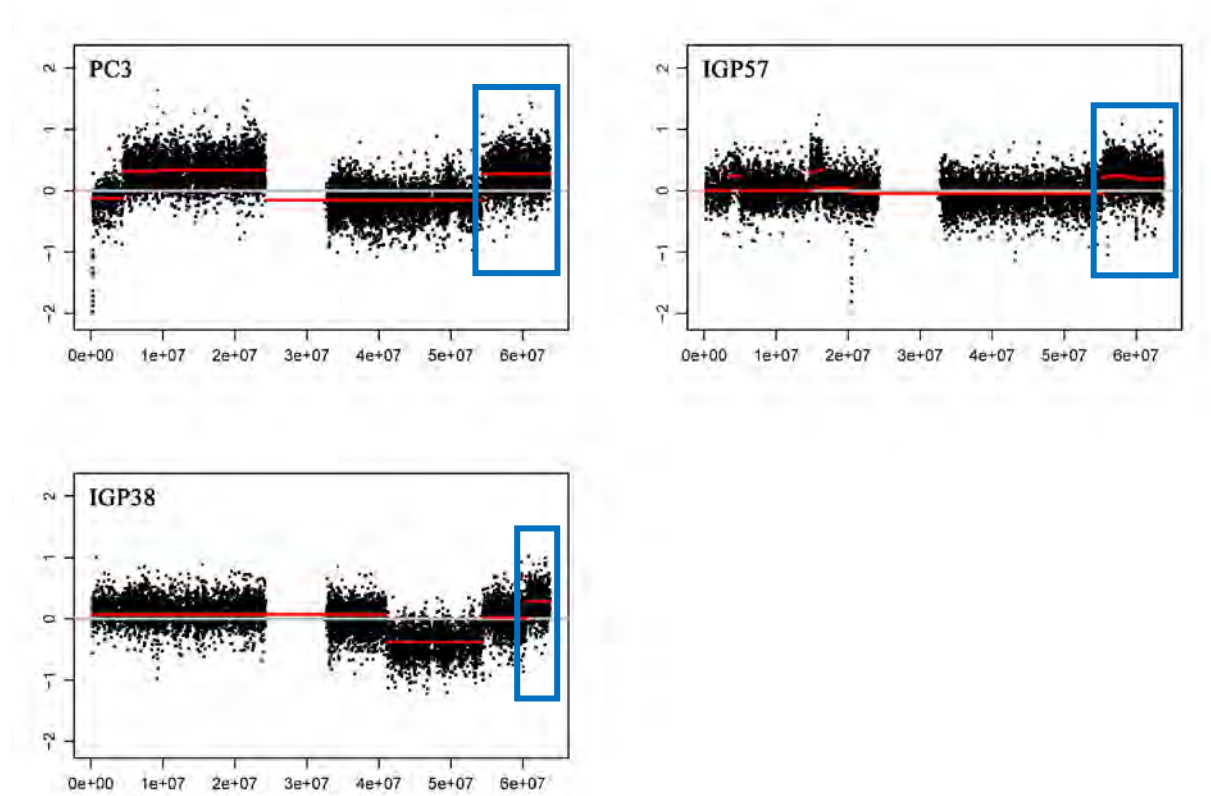
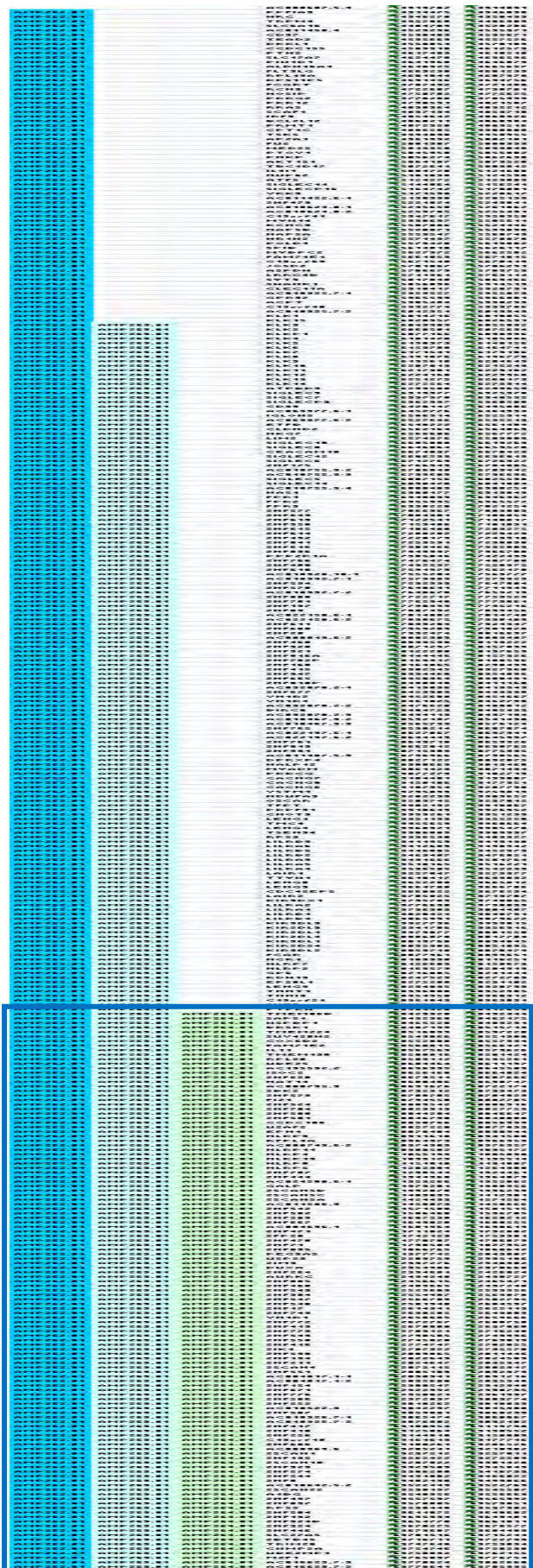


Abbildung 219: Kartierung der Zugewinne auf 19q13

PC3 IGP57 IGP38



3.20 Chromosom 20

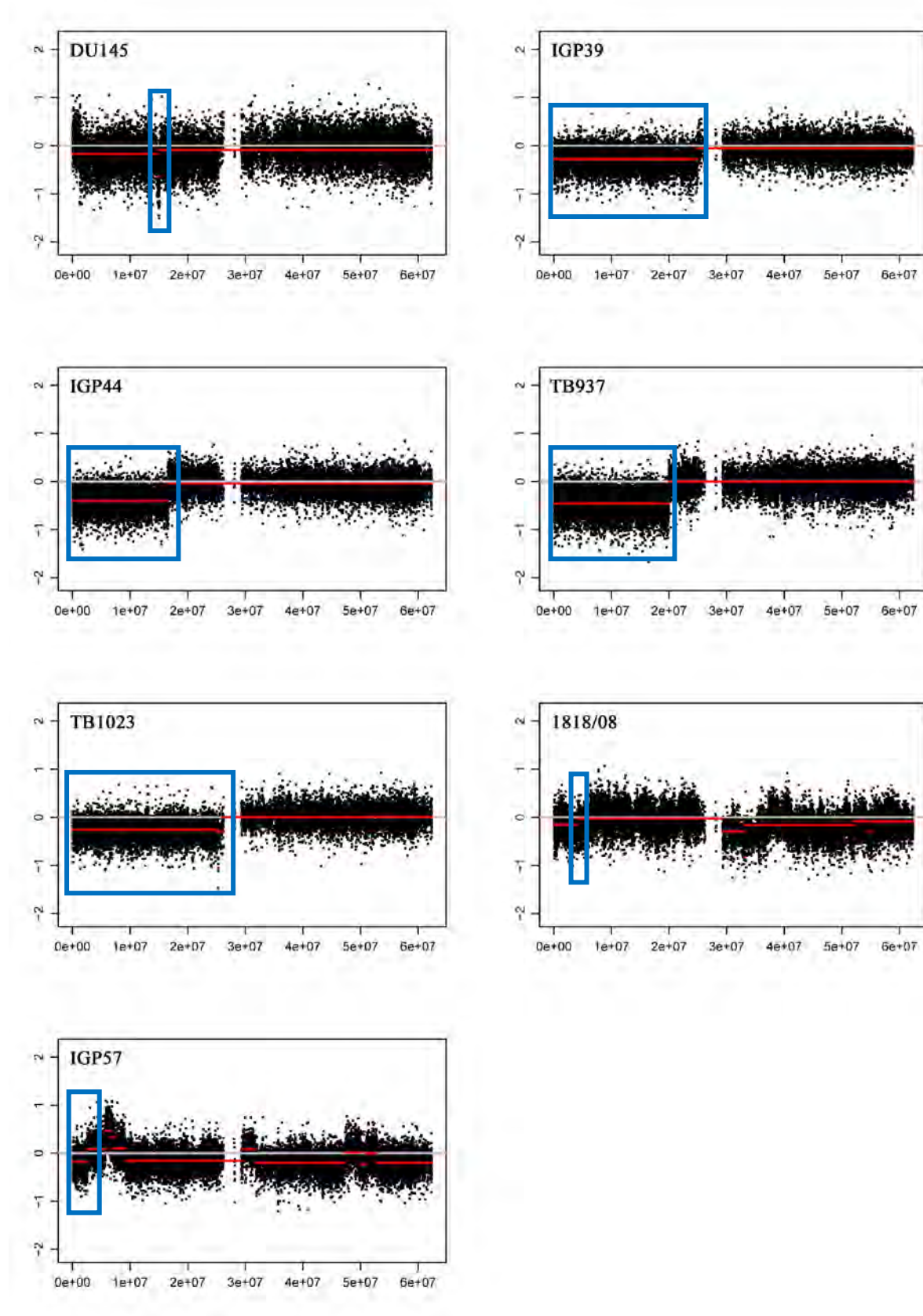
Deletionen

Chromosom 20p

Chromosom 20p fiel durch große Deletionen auf, die in fünf Prostatakarzinomen fast den gesamten Arm betrafen. Kleinere Deletionen fanden sich in den Fällen DU145 (Zelllinie, 464kb) und 1818/08 (64kb) (Abbildung 220). In den Deletionen waren nur jeweils ein genleerer Bereich (1818/08, blauer Rahmen in Abbildung 221) bzw. ein einzelnes Gen ohne bekannte Funktion enthalten (C20orf133 in DU145, roter Rahmen in Abbildung 221).

Eine weitere, am Telomer gelegene Deletion in IGP 57 von 2,6Mb Länge definierte zusammen mit bis zu 26Mb langen Deletionen in vier weiteren Prostatakarzinomen einen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich, der allerdings 43 Gene enthielt. 6,4Mb weiter centromerwärts war IGP57 abermals deletiert, diesmal über 20,3Mb. Diese Deletion beinhaltete in etwa 100 Gene und reichte bis auf den q-Arm. Aufgrund dieser hohen Anzahl von Genen, werden diese Bereiche im Folgenden nicht weiter dargestellt.

Abbildung 220: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20p Deletionen



275

Chromosom 20q

Auf dem q-Arm von Chromosom 20 ließen sich 6 umschriebene kleinste gemeinsam deletierte Bereiche ausmachen, die im Folgenden dargestellt werden (Abbildung 222).

Abbildung 222: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 20q



20q11 – 1.Bereich

Auf der Bande 20q11 waren zwei Bereiche mit überlappenden Deletionen in jeweils 4 Fällen zu finden (Abbildung 223). Der erste Bereich wurde durch eine 136kb umfassende Deletion in dem Fall 113 definiert und enthielt 5 Gene (Abbildung 224), über die allesamt nicht viel bekannt ist und die bisher nicht in Zusammenhang mit der Entstehung von Tumoren gebracht wurden.

Abbildung 223: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q11 Deletionen

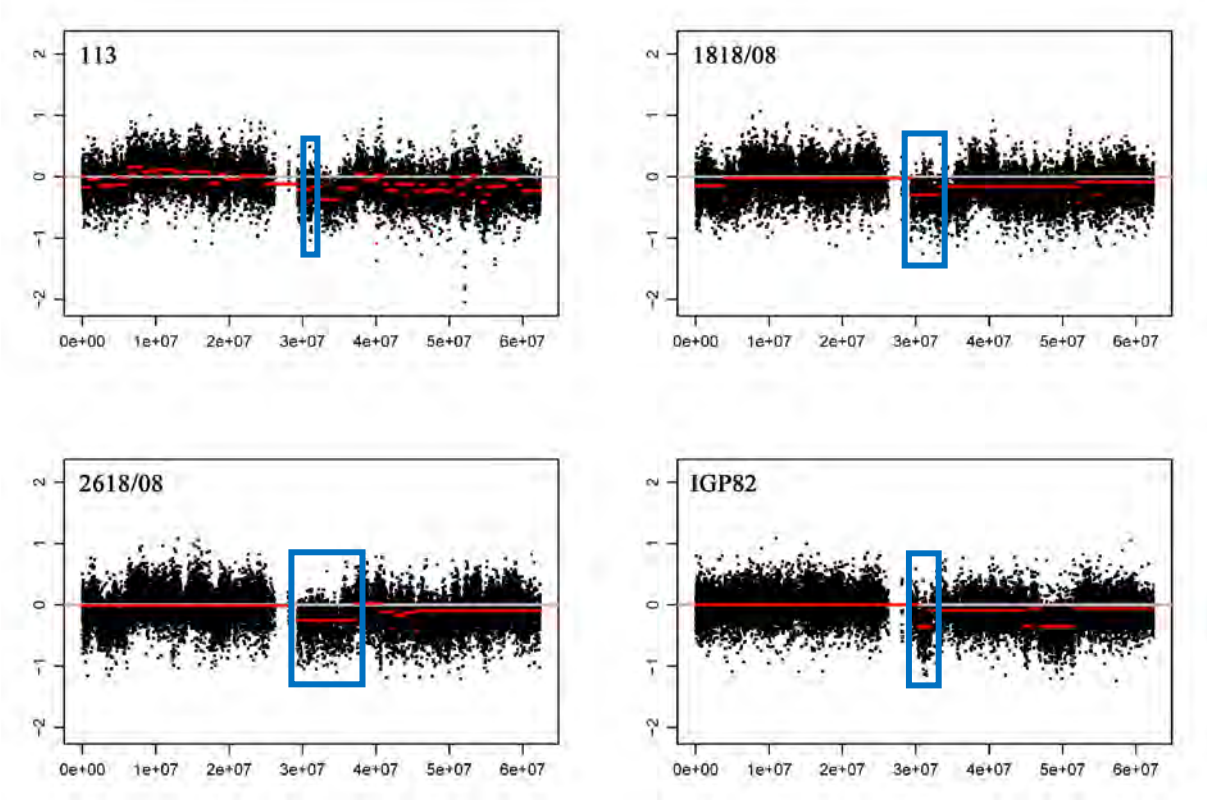


Abbildung 224: Kartierung der Deletionen auf 20q11

113	1818/08	2618/08	IGP82
DEL355.02	DEL355.01		DEL359.01
DEL354.01	DEL355.02	DEL356.01	EF6A8
DEL354.01	DEL355.02	DEL356.01	SPAG4L
DEL354.01	DEL355.02	DEL356.01	BPIL1
DEL354.01	DEL355.02	DEL356.01	BPIL3
DEL354.01	DEL355.02	DEL356.01	C20orf185
DEL354.01	DEL355.02	DEL356.01	C20orf186
DEL355.02	DEL355.01		C20orf186
			30015261
			31035242
			31059067
			31083115
			31106798
			31133029
			31213235
			31232679

20q11 – 2.Bereich

Der zweite kleinste gemeinsam deletierte Bereich auf Bande 20q11 war ebenfalls in vier Prostatakarzinomen deletiert und wurde in seiner Länge durch den Überlappungsbereich einer weiteren Deletion im Fall 113 mit einer Deletion im Fall 1818/08 bestimmt (Abbildung 225). Er umfasste 564kb und enthielt 11 Gene (Abbildung 226).

NCOA6 kodiert für einen Koaktivator der Transkription, der mit nukleären Hormonrezeptoren interagiert und hierdurch deren Transkriptions-aktivierende Funktion verstärkt. Zu den Hormonen, deren nukleäre Wirkung verstärkt wird, gehören Eikosanoide,

Retinoide, Vitamin D3, Schilddrüsenhormone und Steroidhormone. Darüberhinaus ist es außerdem möglich, dass NCOA6 als genereller Koaktivator wirken kann, da bekannt ist, dass NCOA6 mit Transkriptionsfaktoren wie Histon-Acetyltransferasen und Methyltransferasen interagiert.

NCOA6 ist in Mamma-, Kolon-, und Bronchialkarzinomen als amplifiziert und überexprimiert bekannt. Eine Deletion dieses Gens scheint vor diesem Hintergrund nicht tumorförderlich zu sein (179).

GGT7 kodiert für die Gamma-Glutamyltransferase 7. Diese gehört zu einer Gruppe von Enzymen, die in den Metabolismus von Glutathion eingebunden sind und darüberhinaus als Transpeptidasen wirken. Veränderungen in der Aktivität dieser Enzyme können paraneoplastische Ereignisse oder toxische Konditionen in der Leber oder in der Niere signalisieren (180),(181).

TP53INP2 ist ein Protein, das durch p53 induziert wird und eine essentielle Rolle für das Zustandekommen von Autophagozytose in höheren Eukaryoten spielt (182). In einer neueren Studie ist beschrieben worden, dass Zellen durch alternatives Splicing von TP53INP2 ermöglicht wird, in die extrazelluläre Matrix zu invadieren (183).

DYNLRB1 kodiert für ein Protein, das mit dem TGF-beta Rezeptor-Komplex interagiert und in einer Studie in 8 von 19 Ovarialkarzinomen (42,1%) als verändert beschrieben worden ist. Dies legt nahe, dass DYNLRB1 eine wichtige Rolle in der TGF-beta Resistenz oder Tumor-Progression des Ovarialkarzinoms spielen könnte (184). In einer späteren Studie sollten diese Ergebnisse in Ovarial-, Mamma-, und kolorektalen Karzinomen verifiziert und erweitert werden, was nicht gelang (185).

Abbildung 225: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q11 Deletionen

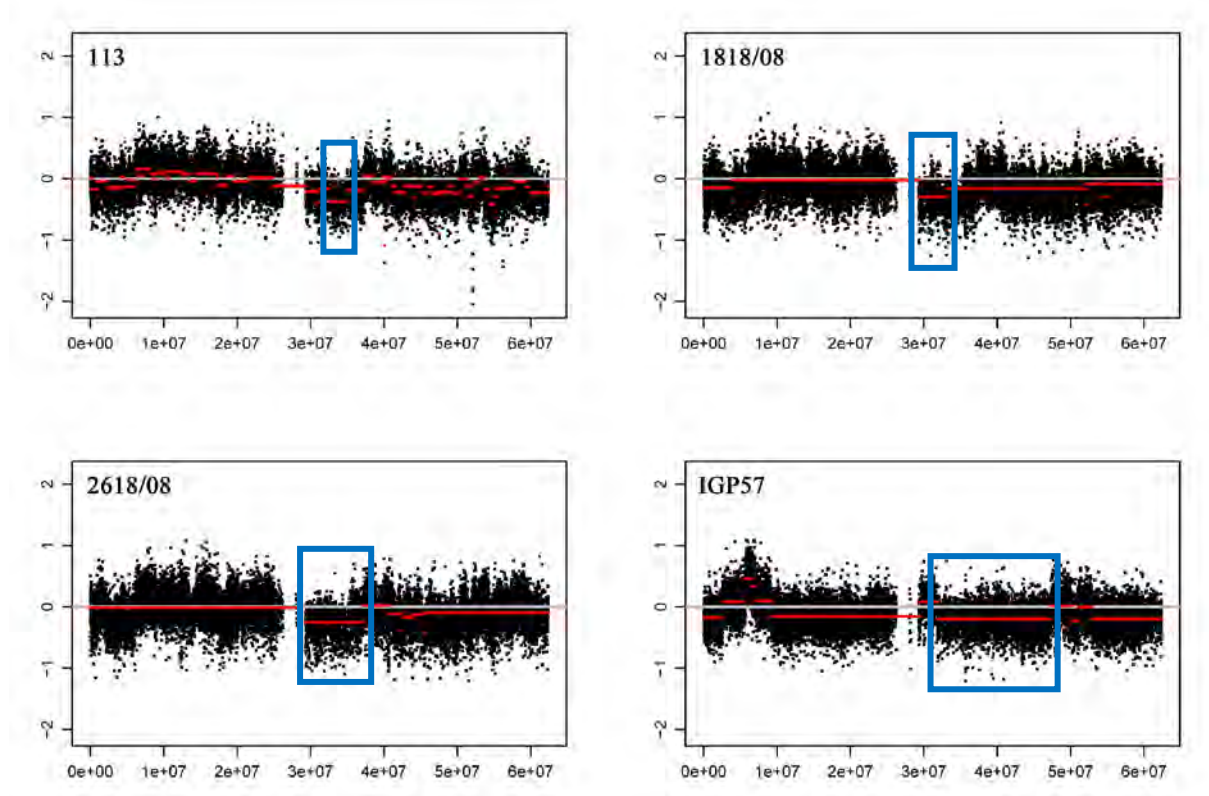


Abbildung 226: Kartierung der Deletionen auf 20q11

113	1818/08	2618/08	IGP57				
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL357.03	DEL358.05	ANKK1	32331737	32354811
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	ITCH	32414745	32562858
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	DYNLRB1	32567865	32592422
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	MAP1LC3A	32598353	32611810
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	CDC91L1	32612007	32728750
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	TP53INP2	32755804	32764904
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	NCOA6	32766239	32877094
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	GGT7	32896184	32924322
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	ACSS2	32926406	32979423
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	GSS	32979898	33007262
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	MYH7B	33026867	33053901
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	TRPC4AP	33053876	33144279
DEL354.02	DEL355.02	DEL356.01	DEL358.05	DEL358.05	EDPM2	33166842	33198828

20q13 – 1.Bereich

Auf der Bande 20q13 fanden sich zwei winzige Deletionen von nur je 27kb Länge. Beide Deletionen begannen und endeten auf exakt dem gleichen Marker. Dieser Bereich war auch in einer großen Deletion in IGP57 mit 15,5Mb Länge deletiert (Abbildung 227). Er enthielt nur ein Gen, SPINT4, was für „serine peptidase inhibitor, Kunitz type 4“ steht, über das nicht viel bekannt ist (Abbildung 228).

Abbildung 227: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen

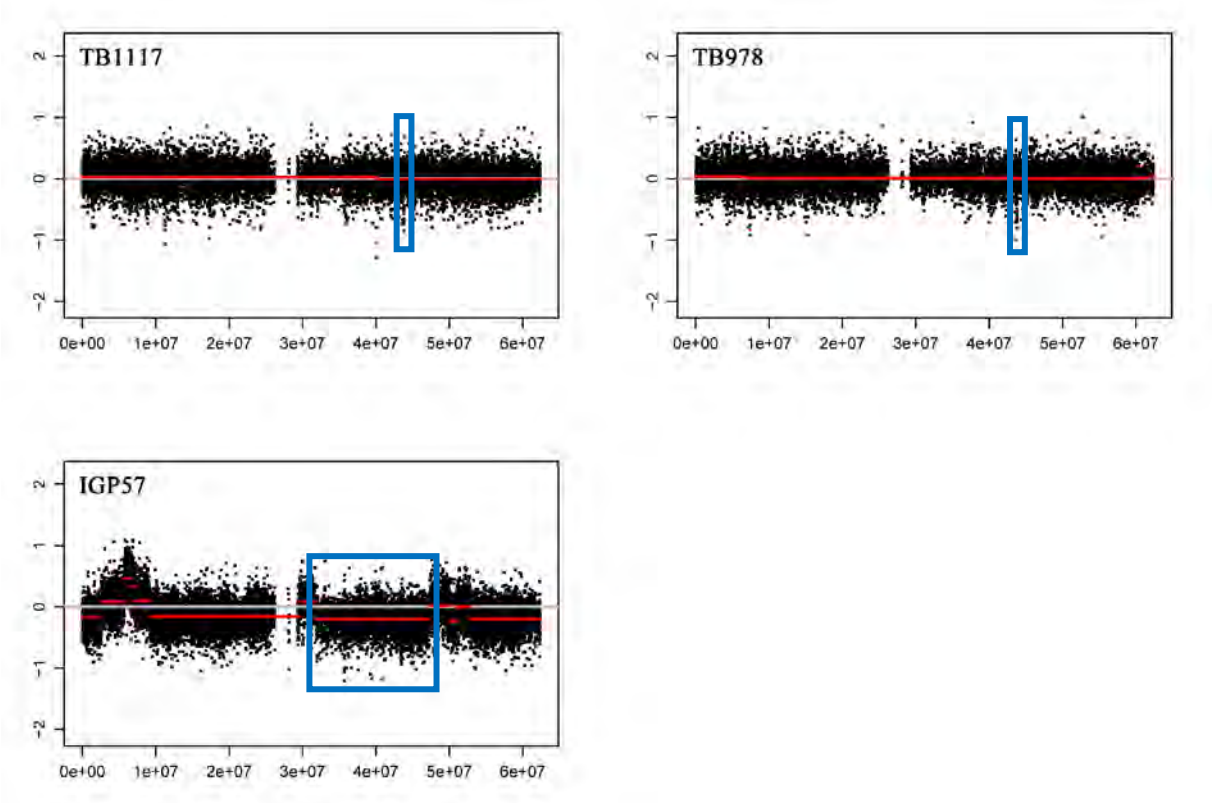
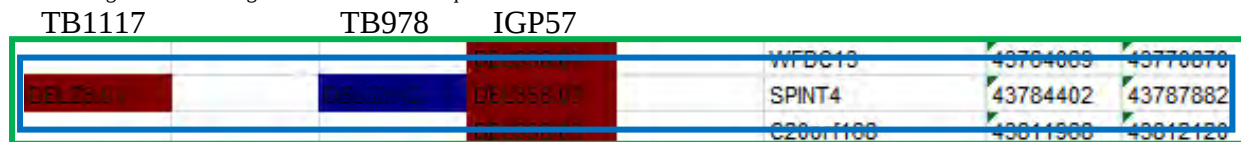


Abbildung 228: Kartierung der Deletionen auf 20q13



20q13 – 2. Bereich

Nur etwas mehr als 1Mb telomerisch des oben beschriebenen Bereichs, ebenfalls auf Bande 20q13 gelegen, fand sich ein weiterer auffälliger Bereich. Dieser war in vier Prostatakarzinomen gemeinsam deletiert. Definiert wurde der kleinste gemeinsam deletierte Bereich durch eine 359kb umfassende Deletion in dem Fall 2618/08. Die längste der vier Deletionen fand sich in dem Fall IGP57 und umfasste 15,5Mb (Abbildung 229). Der kleinste gemeinsam deletierte Bereich beinhaltete nur 2 Gene: ZMYND8 und NCOA3 (Abbildung 230).

ZMYND8 kodiert für ein Zinkfingerprotein, das als transkriptioneller Repressor wirkt und im Verdacht steht, in die neurale Entwicklung involviert zu sein (186).

NCOA3 kodiert für ein Protein, das wie auch NCOA6 (s.o.) einen Koaktivator der Transkription darstellt, der mit nukleären Hormonrezeptoren interagiert und hiermit deren Transkriptions-aktivierende Funktion verstärkt. Zu den Hormonen, deren nukleäre Rezeptoren verstärkt werden, gehören Eikosanoide, Retinoide, Vitamin D3, Schilddrüsenhormone und Steroidhormone. NCOA3 hat Histon-Acetyltransferasenaktivität und ist Teil eines großen Koaktivierungskomplexes.

Zhao et al. beschrieben 2003, dass Patienten mit Mamma-Karzinomen mit NCOA3 Überexpression signifikant kürzere erkrankungsfreie Überlebenszeit ($p=0.017$) und Gesamtüberlebenszeit ($p=0.0021$) hatten als Patienten mit andersartigen Mamma-Karzinomen (187).

Wie schon bei NCOA6 scheint eine Deletion dieses Gens vor diesem Hintergrund nicht tumorförderlich zu sein.

Abbildung 229: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen

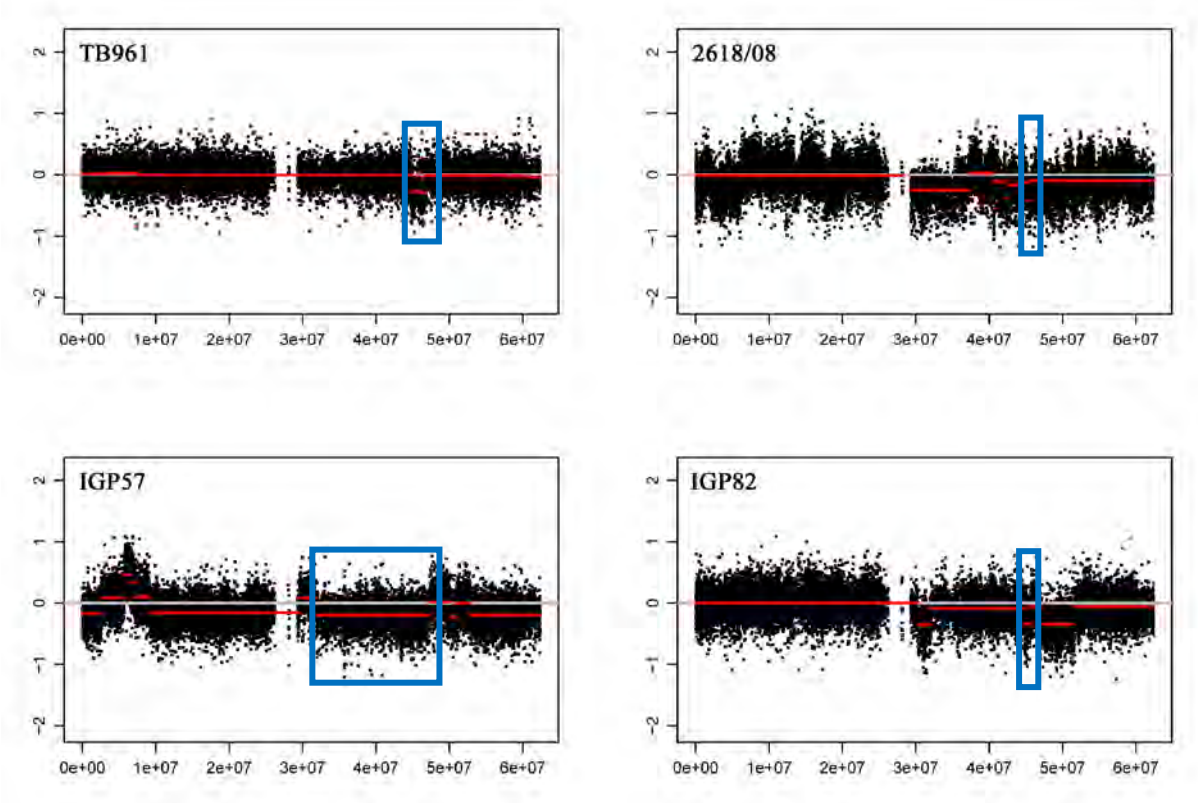


Abbildung 230: Kartierung der Deletionen auf 20q13

TB961	2618/08	IGP57	IGP82
DEL356.04		DEL358.04	SLC2A10 44771533 44798390
DEL356.05		DEL358.05	EYA2 44958918 45258857
DEL356.05	DEL356.05	DEL358.05	ZMYND8 45271266 45418881
DEL356.05	DEL356.05	DEL358.05	NCOA3 45564053 45719023
DEL356.05		DEL358.05	SULF2 45719063 45848213
DEL356.05		DEL358.05	PREX1 46674200 46877827

Etwa 6Mb telomerisch des oben beschriebenen Bereichs fand sich ein weiterer auffälliger Bereich: 5 Prostatakarzinome wiesen winzige, zwischen 4,8kb und 37kb umfassende Deletionen auf (Abbildung 231), die nur auf ein Gen trafen: BCAS1 (Abbildung 232).

BCAS1 kodiert für ein Protein, das in einigen Tumoren amplifiziert und mit einer gesteigerten Aggressivität assoziiert ist. Die Tatsache, dass es in Mamma-Karzinomen amplifiziert gefunden wurde, führte auch zu dessen Benennung „Breast Carcinoma Amplified Sequence 1“. Hierzu sei erwähnt, dass BCAS1 damals weder in der Region der maximalen Amplifikation auf diesem Chromosom lag, noch in allen Zelllinien amplifiziert war. Dennoch gilt BCAS1 als potentiell Onkogen, was mit unseren Ergebnissen primär nicht in Einklang zu bringen ist. Allerdings existiert eine Studie, in der gezeigt wurde, dass BCAS1 zwar in Brusttumoren überexprimiert, allerdings in kolorektalen-Tumoren herunterreguliert ist (188).

In Prostatakarzinomen wurde festgestellt, dass BCAS1 signifikant abweichende Allel-Frequenzen zwischen Fall- (histologisch verifizierte Prostata-Karzinome) und Kontrollgruppe (über 65 Jahre alt, PSA unter 2,5ng/ml, keine familiäre Vorbelastung, negativer rektaler Tastbefund) aufwies (P=0,009) (189).

Abbildung 231: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen

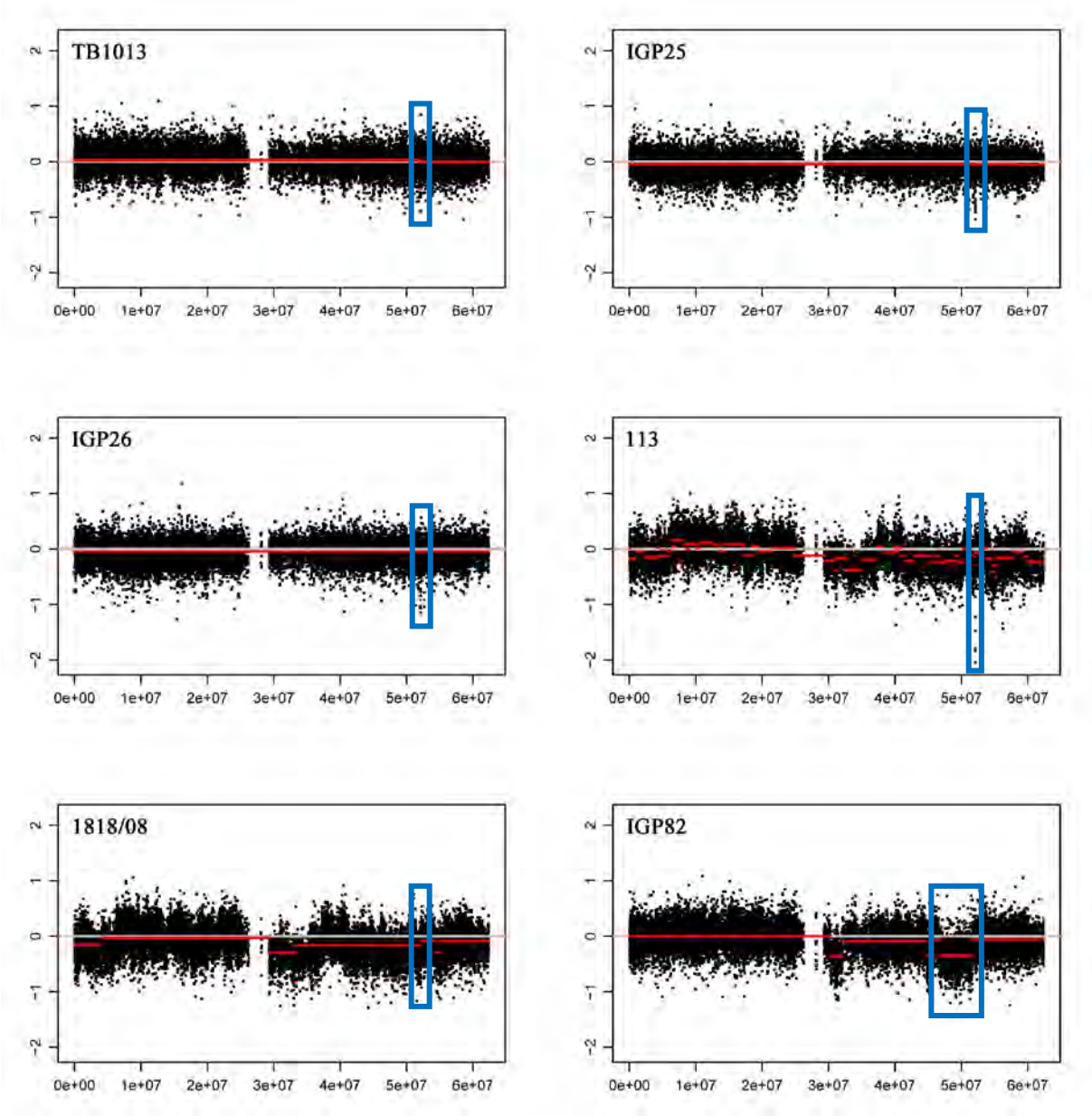


Abbildung 232: Kartierung der Deletionen auf 20q13

TB1013 IGP25 IGP26 113 1818/08 IGP82

					DEL359.03	ZNF217	51817811	51844288
DEL15.02	DEL40.12	DEL41.08	DEL354.03	IGP25.01		BCAS1	51991404	52120491
						CYP24A1	52203395	52223931

20q13 – 3.Bereich

In etwa 2,5Mb weiter telomerisch des oben beschriebenen Bereichs, ebenfalls auf Bande 20q13 gelegen, fand sich ein weiterer interessanter, kleinster gemeinsam deletierter Bereich. Dieser wurde von Deletionen in 3 Prostatakarzinomen mit Längen von 602kb (1818/08), 836kb (113) und 9,5Mb (IGP57) gebildet (Abbildung 233). Die ersten beiden Deletionen definierten den Überlappungsbereich mit einer Länge von 523kb, der 7 Gene beinhaltete, die allesamt nicht als für Tumoren relevant bekannt sind (Abbildung 234).

Abbildung 233: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen

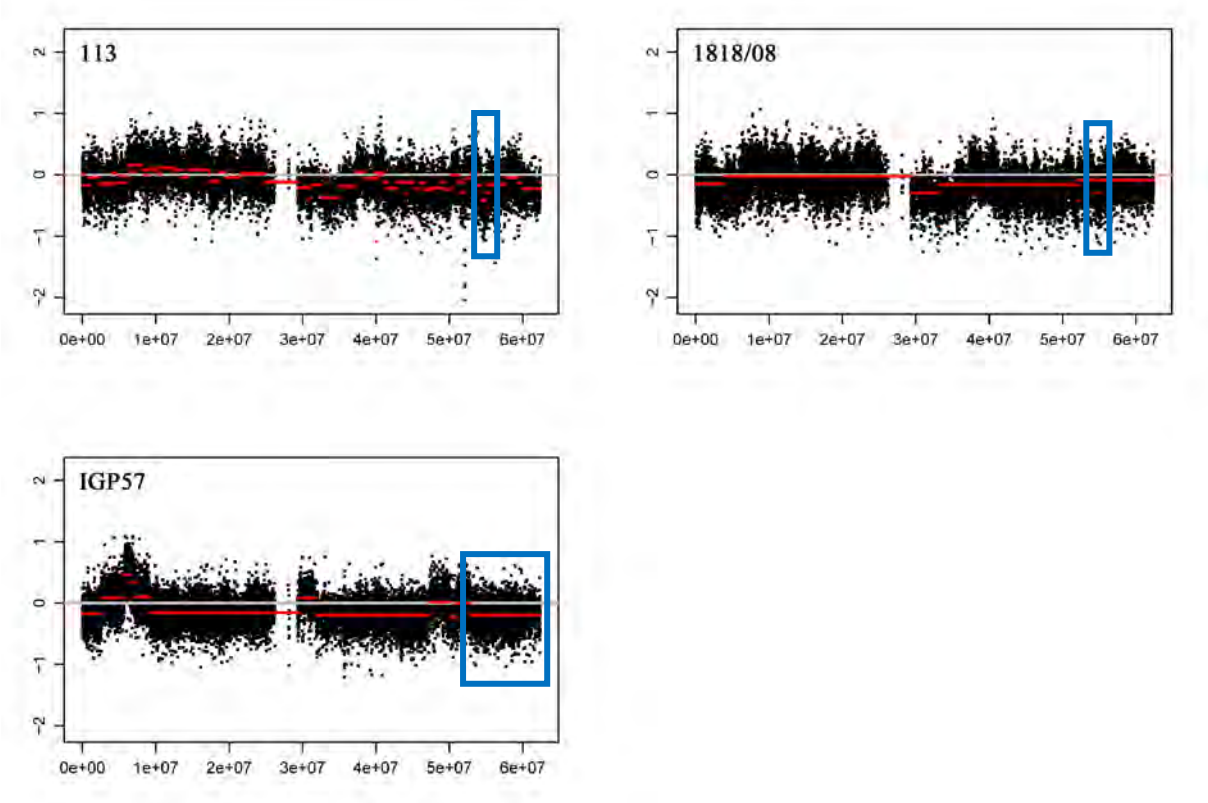


Abbildung 234: Kartierung der Deletionen auf 20q13

113	1818/08	IGP57				
			DEL358.05	DOK5	52525570	52701097
			DEL358.05	CBLN4	54005904	54013937
			DEL358.05	MC3R	54257195	54258278
	DEL355.04		DEL358.05	C20orf108	54367390	54377116
	DEL355.04		DEL358.05	AURKA	54377852	54400000
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	CSTF1	54400981	54412989
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	CASS4	54420575	54467243
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	C20orf43	54477077	54527350
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	GCNT7	54499955	54534388
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	C20orf106	54532955	54534605
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	C20orf107	54541709	54544983
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	TFAP2C	54637765	54647743
DEL354.04	DEL355.04		DEL358.05	BMP7	55178362	55275092
			DEL358.05	SPO11	55338222	55352457

Zugewinne

Auf dem gesamten Chromosom 20 fanden sich nur 2 Zugewinne im Prostatakarzinom mit der Bezeichnung IGP57 und in der Zelllinie BPH-1, die an keiner Stelle überschritten.

3.21 Chromosom 21

Deletionen

Chromosom 21q

21q22

Auf Chromosom 21q22 fielen 14 Prostatakarzinome (19,4%) auf, die eine Deletion im Bereich eines etwa 3Mb messenden Abschnittes zeigten. In 5 Prostatakarzinomen starteten und endeten die Deletionen an exakt derselben Position: Sie starteten centromerisch am Genort des ERG-Onkogens (roter Pfeil in Abbildung 236, Abbildung 237 und Abbildung 238) und endeten telomerisch am Genort des Transkriptionsfaktors TMPRSS2 (blauer Pfeil in Abbildung 236, Abbildung 237 und Abbildung 238). Dieser Befund deutet hochgradig auf das Vorliegen einer interstitiellen Deletion hin, die zu einer Fusion des ERG- mit dem TMPRSS2-Gen führt. Tatsächlich werden TMPRSS2-Fusionen in etwa 50% aller Prostatakarzinome gefunden und gehören damit zu den häufigsten, heute bekannten molekularen Veränderungen des Prostatakarzinoms (190). Durch die Fusion wird der Transkriptionsfaktor ERG unter die Kontrolle des Promotors der Androgen-responsiven Serinprotease TMPRSS2 gebracht. TMPRSS2 wird im Prostatagewebe normalerweise konstitutiv exprimiert. Durch die Fusion wird nun das ERG-Onkogen ebenfalls hochgradig exprimiert.

ERG gehört, wie in der Einleitung beschrieben, zu der ETS Transkriptionsfaktoren-Familie, von der mehrere Gene Ziel einer Fusion mit TMPRSS2 werden können. Insgesamt sind 20 verschiedene Fusionsvarianten, die über 10 verschiedene Gene involvieren, beschrieben worden. TMPRSS2-ERG ist jedoch die häufigste Variante und darüberhinaus auch eine der häufigsten genetischen Aberrationen aller soliden menschlichen Tumoren.

Es gibt zahlreiche Studien, die nahelegen, dass ein Vorliegen des TMPRSS2-ERG Fusionsgens mit einem negativen Outcome vergesellschaftet ist (191).

Über die Zielgene von ERG ist noch nicht viel bekannt. Iljin et al. untersuchten 2006 die Koexpressions-Muster von ERG in 410 verschiedenen Prostaten. Die Forscher fanden eine hohe Expression des Histon-Deacetylase 1-Gens und eine niedrige Expression von dessen Target-Genen. Darüberhinaus stellten sie eine vermehrte Expression von WNT-Pathway-Proteinen fest, eine Herunterregulierung vom Tumor-Nekrose-Faktor und anderen apoptotischen Signal-Proteinen (192).

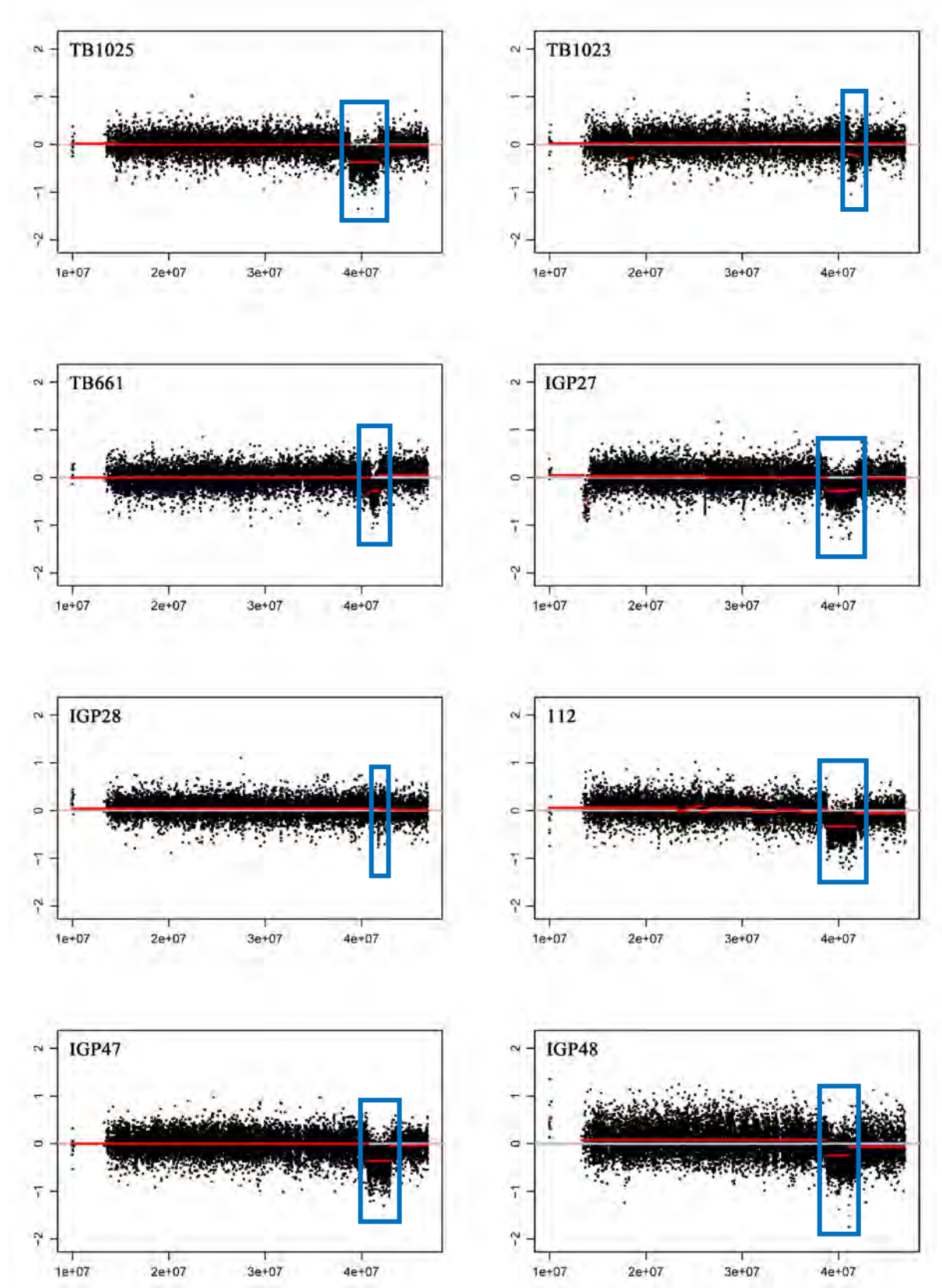
Der beschriebene Bereich war in keiner der 5 untersuchten Zelllinien deletiert.

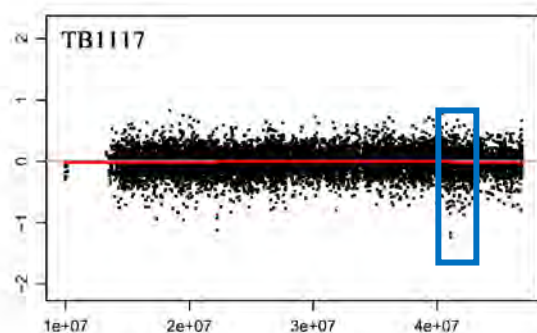
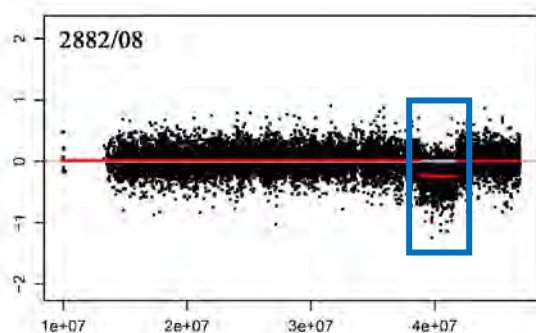
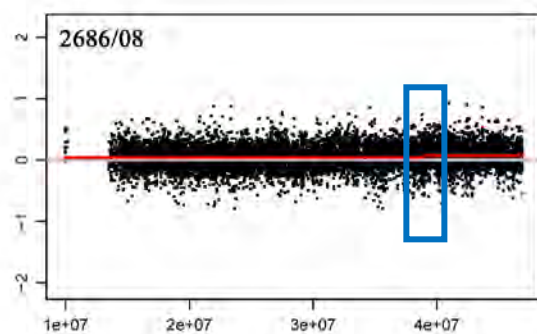
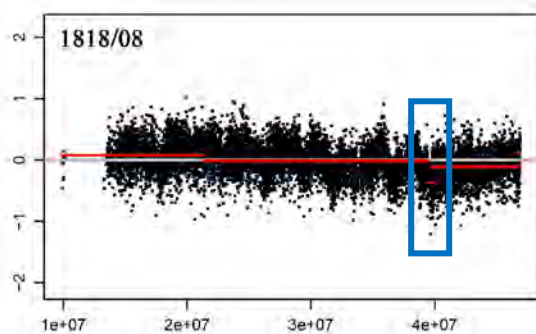
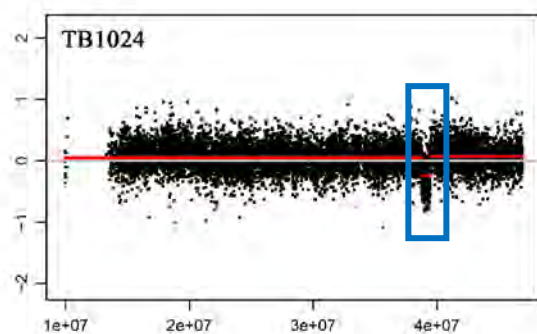
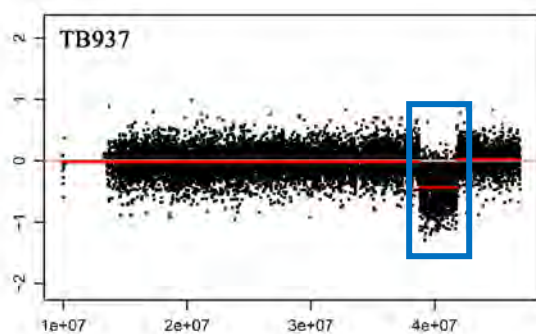
In diesem Bereich konnten die Heatmaps nicht nur die bisherigen Ergebnisse bestätigen, sondern diese noch durch weitere Erkenntnisse erweitern.

In der Kartierung (Abbildung 236) waren bereits die Fälle TB1025, IGP27, 112, TB937 und 2882/08 als exakt von ERG bis TMPRSS2 deletiert dargestellt worden. Die Deletion im Fall IGP48 erstreckte sich allerdings nur von ERG bis zu dem Gen DSCAM und die Deletion in 1818/08 erstreckte sich sogar nur über 6 Gene.

In den Kopiezahlprofilen ist in IGP48 erahnbar, dass vom Algorithmus ein Teil der Deletion fälschlicherweise als nicht deletiert erkannt wurde. Der Fall 1818/08 schien in der Kartierung aber richtig wiedergegeben worden zu sein (Abbildung 235). In der Heatmap-Darstellung (Abbildung 237 und Abbildung 238) allerdings erschienen beide Fälle sehr deutlich als ebenfalls exakt von ERG bis TMPRSS2 deletiert, was die Bedeutung dieser Genfusion weiter stützt.

Abbildung 235: Kopiezahlprofile von Chromosom 21 mit 21q22 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)





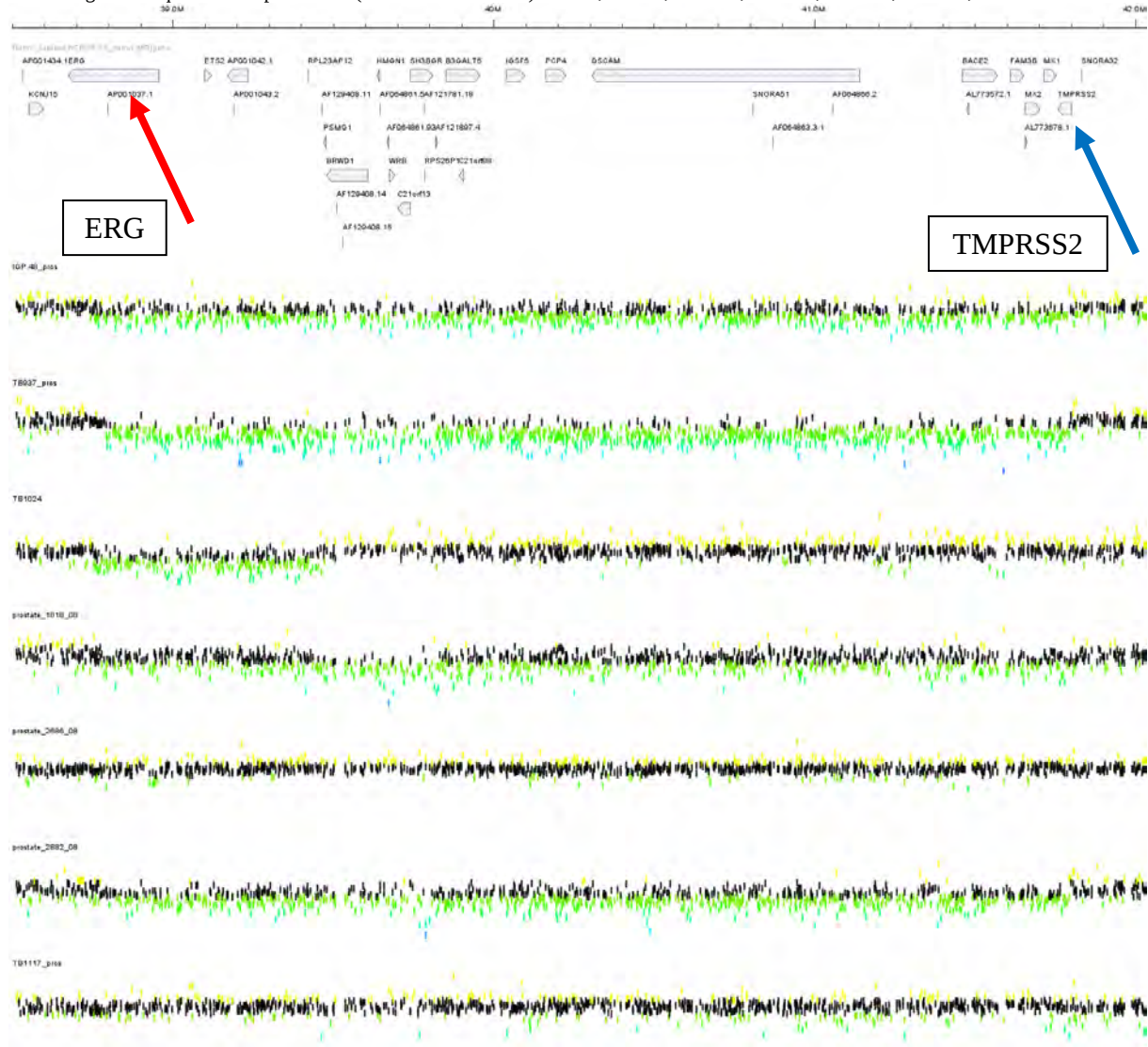
TB1025 TB1023 TB661 IGP27 IGP28 112 IGP47 IGP48 TB937 TB1024 1818/08 2686/08 2882/08 TB1117



Abbildung 237: 21q22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1025, TB1023, TB661, IGP27, IGP28, 112, IGP47



Abbildung 238: 21q22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP48, TB937, TB1024, 1818/08, 2686/08, 2882/08, TB1117



Zugewinne

Auf dem gesamten Chromosom 21 fand sich nur ein einziger Zugewinn in dem Fall IGP38.

3.22 Chromosom 22

Deletionen

Chromosom 22q

22q11

Auf der Bande 22q11 fiel ein kleinster gemeinsam deletierter Bereich auf, der in 3 sehr unterschiedlich langen Deletionen vorhanden war. Definiert wurde er von der kürzesten der drei Deletionen in TB1025 (130kb). Die anderen beiden Deletionen erstreckten sich über 3,8Mb (IGP44) und 17,2Mb (IGP40) (Abbildung 239). Im besagten Bereich lagen 2 Gene, DGCR6 und PRODH (Abbildung 240). Die exakte Lage dieses kleinsten gemeinsam deletierten Bereiches wurde auf Bande 22q11.2 kartiert, die dafür bekannt ist, beim DiGeorge-Syndrom Mikrodeletionen aufzuweisen.

So ist DGCR6 auch nach dieser Tatsache benannt worden (DiGeorge syndrome critical region gene 6). DGCR6 und PRODH sind zusammen mit 3 Open-Reading-Frames unbekannter Funktion als einzige Gene in einer von zwei deletierten Regionen beim DiGeorge-Syndrom beschrieben worden (193). Darüberhinaus wurden Deletionen des DGCR6 und PRODH-Locus in Verbindung mit Autismus gebracht ($p=0,2$) (194). Vor allem Deletionen und Mutationen des PRODH-Genes wurden bei schizophrenen Patienten in Verbindung mit einer leichten Hyperprolinämie beschrieben (siehe unten) (195).

DGCR6 mRNA-Level sind in metastasierten Mamma-Karzinomen als erhöht beschrieben worden und scheinen die Expression benachbarter Gene auf 22q11 zu regulieren. Pfuhl et al. beschrieben außerdem, dass in einigen Tumor-Zelllinien, EBV-transformierten B-Lymphozyten und aktivierten T-Zellen erhöhte Level des DGCR6-Proteins festgestellt wurden (196). In einer älteren Studie der Roche Diagnostics GmbH war DGCR6 ein Gen, das als möglicher Mediator der Invasivität von Tumorzellen identifiziert wurde (197).

PRODH ist ebenfalls ein Gen, das im Hinblick auf die Tumorentstehung interessant ist. Es kodiert für eine mitochondriale Prolin-Dehydrogenase, die den ersten Schritt in der Prolin-Degradation katalysiert. Ein Defekt in diesem Gen löst daher auch die Hyperprolinämie Typ1 aus. Für die Tumorentstehung relevant wird das Gen durch die Tatsache, dass es unter genotoxischem Stress von p53 induziert wird und die Apoptose sowohl per mitochondrialem als auch per Death Receptor Signalweg initiiert. Die Rolle von PRODH legt außerdem nahe, Prolin als eine Art „Stress Substrat“ anzusehen und dessen Abbauweg als ein mögliches Anti-Tumor Target. PRODH nutzt Prolin, um Energie in Form von ATP für ein noch mögliches Zellüberleben oder reaktive Sauerstoff-Radikale für die Apoptose bereitzustellen. Es wird vermutet, dass Prolin als Stress-Substrat durch den Abbau von Kollagen (als dessen Speicherort) von Metalloproteinasen bereitgestellt wird. PRODH wird durch PPAR-gamma induziert, was die Wirkung von PPAR-gamma möglicherweise als abhängig von PRODH erscheinen lässt. Darüberhinaus wird PRODH bei einer prekären Stoffwechsellaage über den mTOR Signalweg hochreguliert, um durch den Abbau von Prolin ATP bereitzustellen (s.o.) (198).

Abbildung 239: Kopiezahlprofile von Chromosom 22 mit 22q11 Deletionen

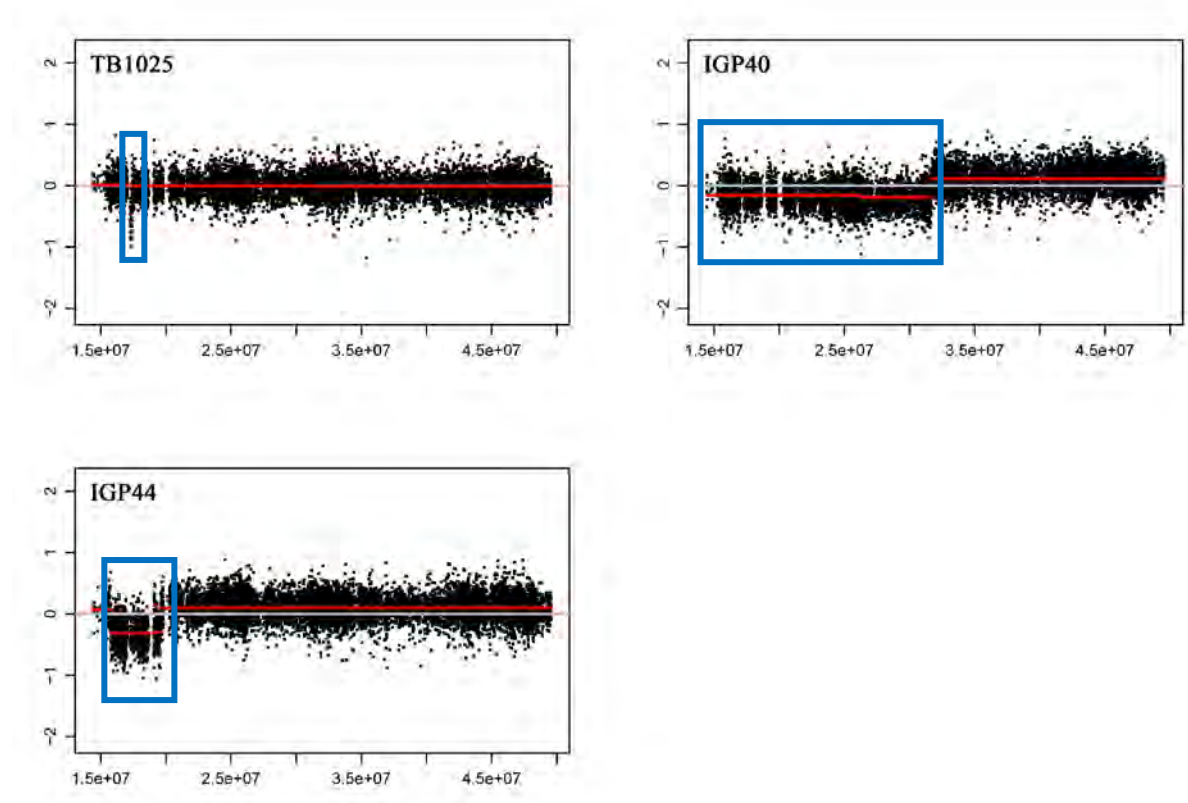
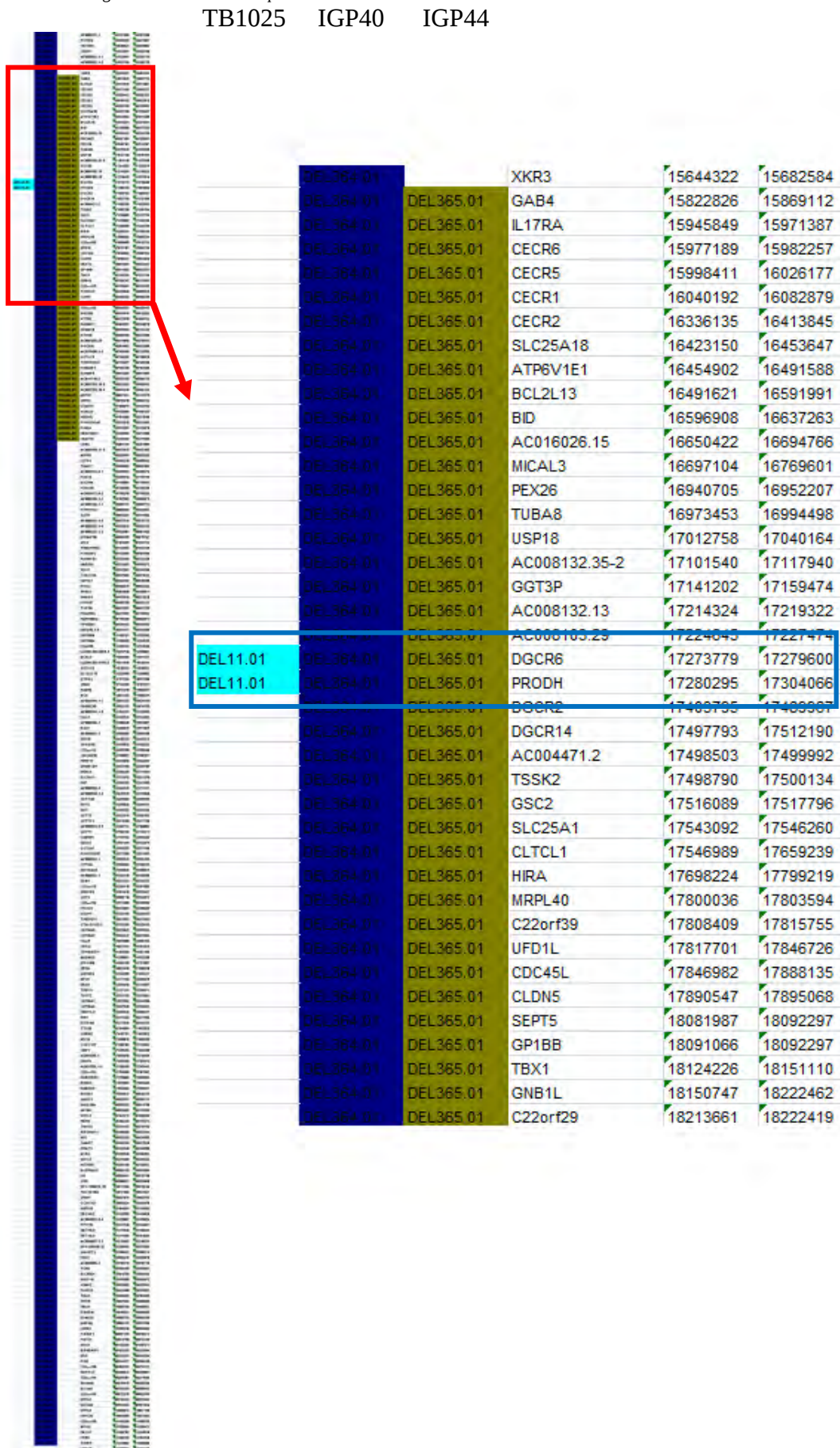


Abbildung 240: Kartierung der Deletionen auf 22q11



22q13

Ein weiterer auffälliger Bereich fand sich auf der Bande 22q13. Hier bildeten nur zwei, jeweils etwa 4,5Mb umfassende, relativ lange Deletionen einen 768kb langen überlappenden Bereich in dem die drei Gene DIP, CERK und TBC1D22A lagen (Abbildung 242).

DIP ist bei Source unter dem Namen GRAMD4 zu finden. Die alte Bezeichnung DIP steht für „Death Inducing Protein“, was auf die Eigenschaft des von diesem Gen kodierten Proteins hinweist, unabhängig von p53 Mediator der e2f1-induzierten Apoptose zu sein.

Eine Deletion dieses Gens macht im Hinblick auf die Tumorentstehung also Sinn (199).

CERK kodiert für ein Protein, das Ceramid zu Ceramid 1-Phosphat (C1P) katalysiert. CERK und dessen Produkt C1P sind in diverse zelluläre Prozesse wie Proliferation, Apoptose und Inflammation involviert, die z.T. für Tumoren relevant sein können (200).

Abbildung 241: Kopiezahlprofile von Chromosom 22 mit 22q13 Deletionen

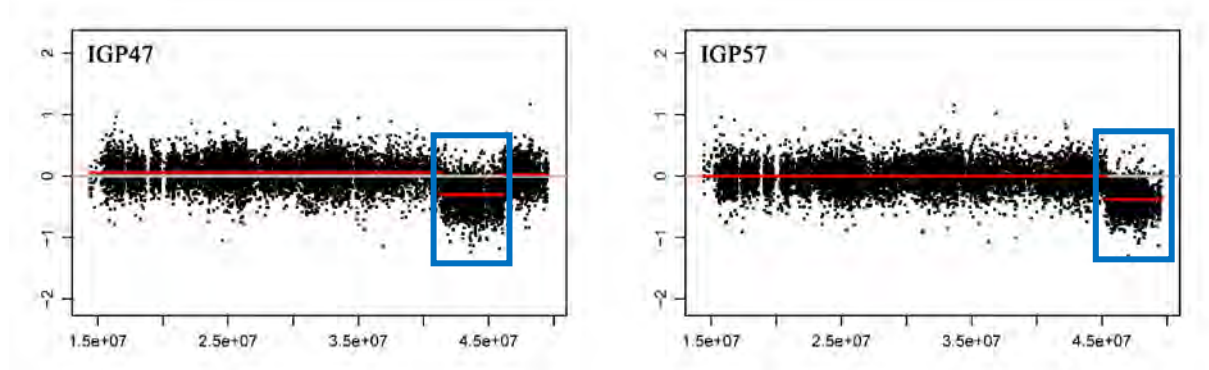


Abbildung 242: Kartierung der Deletionen auf 22q13

IGP47 IGP57

		POLDIP3	41309671	41340906
DEL363.01		CYBR3	41344765	41375349
DEL368.01		A4GALT	41418071	41446820
DEL363.01		ARFGAP3	41522476	41583244
DEL363.01		PACSIN2	41595721	41741095
DEL363.01		TTL1	41765589	41815378
DEL363.01		BIK	41836701	41855661
DEL363.01		MCAT	41858156	41869347
DEL363.01		TSPO	41877479	41889191
DEL363.01		TTL12	41892572	41913076
DEL363.01		SCUBE1	41929174	42069299
DEL363.01		MPPED1	42138080	42200789
DEL363.01		EFCAB6	42255985	42539550
DEL363.01		SULT4A1	42551722	42589731
DEL363.01		PNPLA5	42606892	42619223
DEL363.01		PNPLA3	42650952	42674781
DEL363.01		SAMM50	42673949	42723744
DEL363.01		PARVB	42726424	42896434
DEL363.01		PARVG	42908182	42933863
DEL363.01		KIAA1644	42970880	43040064
DEL363.01		RP1-32110.10	43140095	43140828
DEL363.01		LDOL1L	43267114	43272669
DEL363.01		RP3-474112.8	43343883	43346993
DEL363.01		PRR5	43443257	43637329
DEL363.01		PHF21B	43655706	43784473
DEL363.01		NUP50	43938390	43962556
DEL363.01		C22orf9	43966787	44015314
DEL363.01		UPK3A	44059527	44070418
DEL363.01		FAM118A	44083527	44116498
DEL363.01		SMC1B	44118611	44188164
DEL363.01		RIBC2	44188244	44206966
DEL363.01		FBLN1	44277383	44375678
DEL363.01		ATXN10	44446351	44619493
DEL363.01		WNT7B	44696323	44751395
DEL363.01		C22orf28	44825003	44828688
DEL363.01		RP4-695020_B.10	44828413	44884554
DEL363.01		PPARA	44925163	45018317
DEL363.01		C22orf40	45018572	45024857
DEL363.01		PKDREJ	45030224	45037916
DEL363.01		TTC38	45042525	45068567
DEL363.01		GTSE1	45071476	45108257
DEL363.01		TRMU	45109962	45131898
DEL363.01		CELSR1	45131897	45141781
DEL363.01	DEL368.01	DIP	45394963	45454352
DEL363.01	DEL368.01	CERK	45458984	45512833
DEL363.01	DEL368.01	TBC1D22A	45537193	45948399
DEL363.01	DEL368.01	U229N988-35M48.8	45995719	459981581
DEL368.01		Z83854.2	46395456	46405982
DEL368.01		FAM19A5	47263936	47533750
DEL368.01		Z83837.1	47264123	47533723
DEL368.01		Z84468.1	47273492	47324496
DEL368.01		CTA-299D3.8	47313376	47321883
DEL368.01		BX324178.8	47666869	47679098
DEL368.01		Z97192.2	48333445	48333822
DEL368.01		C22orf34	48399294	48437194
DEL368.01		BRD1	48552935	48607164
DEL368.01		ZBED4	48633494	48668094
DEL368.01		ALG12	48682862	48698110
DEL368.01		CRELD2	48698287	48707192
DEL368.01		PIM3	48740165	48743721
DEL368.01		IL17REL	48775069	48793215
DEL368.01		TTL8	48795679	48835873
DEL368.01		MLC1	48839947	48866477
DEL368.01		MOV10L1	48870610	48942246
DEL368.01		PANX2	48951287	48960850
DEL368.01		TRABD	48966471	48980154
DEL368.01		RP3-402G11.5	48981535	48998172
DEL368.01		TUBGCP6	48998245	49025527
DEL368.01		HDAC10	49025742	49031941
DEL368.01		MAPK12	49033458	49042216
DEL368.01		MAPK11	49044271	49050949
DEL368.01		PLXNB2	49055535	49075336
DEL368.01		FAM116B	49092965	49100030
DEL368.01		SAPS2	49128599	49230380
DEL368.01		SBF1	49232050	49260330
DEL368.01		ADM2	49266878	49271732
DEL368.01		MIOX	49272079	49275943
DEL368.01		TMEM112B	49288244	49292987
DEL368.01		NCAPH2	49293538	49308767
DEL368.01		SCO2	49308865	49310900
DEL368.01		TYMP	49311047	49315327
DEL368.01		ODF3B	49315704	49317874
DEL368.01		KLHDC7B	49333328	49335409
DEL368.01		C22orf41	49336407	49348200
DEL368.01		CPT1B	49354156	49368260
DEL368.01		CHKB	49364253	49368260
DEL368.01		U62317.2	49368321	49369032
DEL368.01		MAPK8IP2	49385980	49396845
DEL368.01		ARSA	49410316	49413473
DEL368.01		SHANK3	49459936	49518507
DEL368.01		ACR	49523518	49530590
DEL368.01		AC002055.2	49542380	49584800
DEL368.01		RABL2B	49552786	49568957

Zugewinne

Auf Chromosom 22 fanden sich nur 2 Zugewinne in einem Prostatakarzinom und in der Zelllinie DU.145. Diese zeigten keine Überschneidung.

3.23 X-Chromosom

Deletionen

Chromosom Xp

Auf dem X-Chromosom fanden sich 2 auffällig deletierte Bereiche, die im Folgenden dargestellt werden.

Abbildung 243: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf Xp

IGP26	Liv.Meta	2685/08	IGP54	IGP55
DEL379.01				PLCXD1 132889 160023
DEL379.01				GTPBP6 160025 170886
DEL379.01				PPP2R3B 214970 267627
DEL379.01				SHOX 505079 540146
DEL379.01				CRLF2 1274885 1291530
DEL379.01				CSF2RA 1347693 1388627
DEL379.01				IL3RA 1415509 1461581
DEL379.01				SLC25A6 1465144 1470993
DEL379.01				ASMTL 1482032 1531844
DEL379.01				P2RY8 1541468 1616000
DEL379.01				CXorf3 1670486 1681409
DEL379.01				ASMT 1694024 1721973
DEL379.01				DHRX 2147557 2428975
DEL379.01				BX649443.16 2245371 2248778
DEL379.01				ZBED1 2414455 2429008
DEL379.01				CD99 2619228 2669348
DEL379.01				XG 2680115 2743955
DEL379.01				GYG2 2756859 2810858
DEL379.01				ARSD 2832011 2857392
DEL379.01				ARSE 2862673 2892494
DEL379.01				ARSH 2934654 2961426
DEL379.01				ARSF 2969512 3040767
DEL379.01				MXRA5 3236606 3274682
DEL379.01				PRKX 3532415 3641661
DEL379.01				RP11-706O15.1 3745569 3771898
DEL379.01				BX890604.9-1 3792439 3810322
DEL379.01				BX890604.9-2 3834245 3848751
DEL379.01				NLGN4X 5818085 6156706
DEL379.01				VCK3A 6461660 6463159
DEL379.01				HDHD1A 6976961 7076189
DEL379.01				STS 7147472 7282682
DEL379.01				VCK 7770303 7772183
DEL379.01				PNPLA4 7826804 7855443
DEL379.01				VCK2 8097985 8099308
DEL379.01				VCK3B 8392871 8394547
DEL379.01				KAL1 8456915 8660227
DEL379.01				FAM9A 8718836 8729415
DEL379.01				FAM9B 8953036 9092647
DEL379.01				TBL1X 9391352 9647777
DEL379.01				QPR143 9653454 9694005
DEL379.01				SHROOM2 9714496 9877481
DEL379.01				VWVC3 9943795 10072515
DEL379.01				CLCN4 10084985 10165700
DEL379.01				MCD1 10373595 10761694
DEL379.01				HCCS 11039342 11051122
DEL379.01				ARHGAP6 11065584 11593742
DEL379.01				AMELX 11221454 11228794
DEL379.01				FRMPD4 12066506 12652583
DEL379.01	DEL379.01	DEL380.01		PRPS2 12719414 12752284
DEL379.01				TLR8 12834679 12851209
DEL379.01				TMSB4X 12903150 12905287
DEL379.01				FAM9C 12963658 12972721
DEL379.01				ATXN3L 13246276 13247992
DEL379.01				EGFL6 13497645 13561614
DEL379.01				TCEANC 13581146 13593449
DEL379.01				RA99A 13617262 13637681
DEL379.01				TRAPP2 13640262 13662648
DEL379.01				OFD1 13662785 13697393
DEL379.01				GPM6B 13698983 13668758
DEL379.01				GEMIN8 13934766 13967880
DEL379.01				GLRA2 14457565 14689852
DEL379.01				FANCB 14771450 14801105
DEL379.01				MOSPD2 14801484 14849377
DEL379.01				ASB9 15172030 15198104
DEL379.01				ASB11 15209759 15243667
DEL379.01				PGA 15247503 15263581
DEL379.01				FIGF 15273640 15312498
DEL379.01				PIR 15312847 15421385
DEL379.01				BMX 15392290 15484573
DEL379.01				ACE2 15489077 15529123
DEL379.01				TREM2 15553772 15593075
DEL379.01				CASBP 15602976 15631393
DEL379.01				CASB 15666313 15715669
DEL379.01				ZRSR2 15718495 15751385
DEL379.01				API52 15753850 15783021
DEL379.01				QRPR 16051345 16081562
DEL379.01				MAGEB17 16095525 16099508
DEL379.01				CTPS2 16516047 16640980
DEL379.01				S100G 16578202 16582712
DEL379.01				SVAP1 16847676 16889254
DEL379.01				CXorf15 16714526 16772561
DEL379.01				RBBP7 16772385 16798405
DEL379.01				REPS2 16874735 17081324
DEL379.01				NHS 17303802 17664032
DEL379.01				SCML1 17665509 17683026
DEL379.01				RAI2 17728092 17789277
DEL379.01				BEND2 18090974 18148924
DEL379.01				SCML2 18167355 18282768
DEL379.01				CDKL5 18353646 18581668
DEL379.01				RS1 18567733 18600150
DEL379.01				PEF1 18618967 18756097
DEL379.01				PHKA2 18820802 18912097
DEL379.01				GPR64 18917348 19050676
DEL379.01				PDHA1 19271972 19287886
DEL379.01				MAP3K15 19288095 19443300
DEL379.01				SH3KBP1 19462046 19815640
DEL379.01				CXorf23 19841403 19898337
DEL379.01				MAP7D2 19935150 20044937
DEL379.01				EF1A3 20056095 20089874
DEL379.01				RPS8A3 20077851 20194671
DEL379.01				CNKS2R2 21302481 21580700
DEL379.01				KLHL34 21582729 21586369
DEL379.01				SMRX 21634012 21686151
DEL379.01				MBTPS2 21767670 21811171
DEL379.01				YY2 21784026 21786766
DEL379.01				SMS 21868754 21922873
DEL379.01				PHEX 21960842 22176397
DEL379.01				ZNF645 22200986 22202495
DEL379.01				DOX53 22928008 22930125
DEL379.01				PTCHD1 23262906 23324838
DEL379.01				PRDX4 23592300 23614434
DEL379.01				ACOT9 23631698 23694513
DEL379.01				SAT1 23711211 23714244
DEL379.01				APOD 23761402 23835958
DEL379.01				CXorf58 23836044 23867545
DEL379.01				KLHL15 23915884 23955224
DEL379.01				EF2S3 23982986 24006846
DEL379.01				ZFX 24077783 24144127
DEL379.01				PKD3 24393475 24462396
DEL379.01				PCYT1B 24486125 24600715
DEL379.01				POLA1 24621957 24925024
DEL379.01				ARX 24932213 24943775
DEL379.01				MAGEB18 26066381 26068773
DEL379.01				MAGEB6 26120478 26123684
DEL41.11				MAGEB6 26176546 26178966
DEL41.11				MAGEB10 27736028 27751052
DEL41.11				WDR42B 27907570 27909393
DEL41.11				IL12A-PL1 28515437 28984761
DEL41.11				MAGEB2 30143601 30148125
DEL41.11				MAGEB3 30158474 30165528
DEL41.11				MAGEB4 30170090 30172214
DEL41.11				MAGEB1 30171769 30180076
DEL41.11				NROB1 30232507 30237413
DEL41.11				CXorf21 30486862 30505835
DEL41.11				GS1-484O17.2 30545410 30546201
DEL41.11				GK 30581397 30658645
DEL41.11				MAP3K7IP3 30755480 30903122
DEL41.11				FTHL17 30999279 31000091
DEL41.11				DMO 31042729 33267479
DEL41.11				EMM43A 34057364 34060346

Xp22

Der erste kleinste gemeinsam deletierte Bereich fand sich auf der Bande Xp22. Er wurde von Deletionen in 3 Fällen gebildet (Abbildung 244). Die längste Deletion umfasste 31Mb und stammte aus einer Lebermetastase eines Prostatakarzinoms. Die anderen Deletionen umfassten 892kb und 7,5kb und stammten aus Primärtumoren. Letztere definierte den kleinsten gemeinsamen Bereich in seiner Länge. Dieser beinhaltete ein Gen, FRMPD4, das nicht fürs Tumorgeschehen relevant zu sein scheint (Abbildung 245).

Abbildung 244: Kopiezahlprofile von Chromosom X mit Xp22 Deletionen

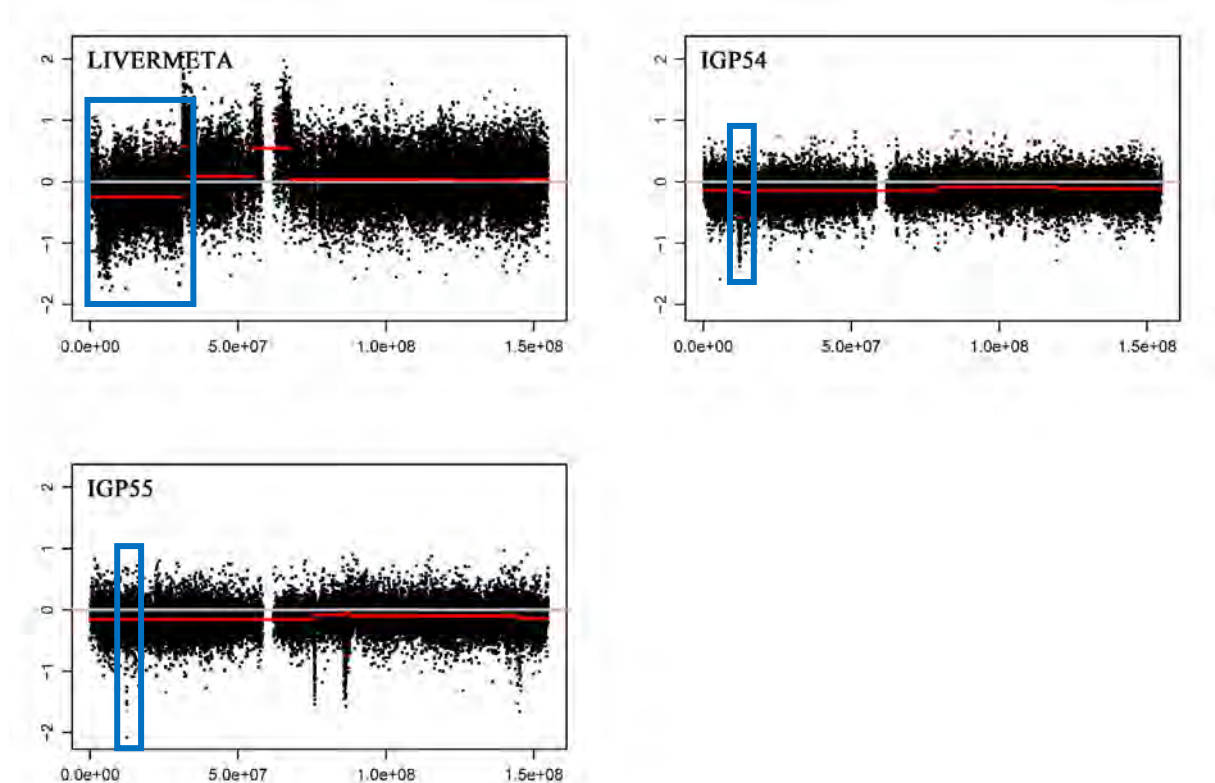


Abbildung 245: Kartierung der Deletionen auf Xp22

LiverMeta	IGP54	IGP55			
DEL371.01			MSL3	11686199	11703791
DEL371.01	DEL379.01	DEL380.01	FRMPD4	12066506	12652563
DEL371.01	DEL379.01		PRPS2	12719414	12752204
DEL371.01			TLR7	12795123	12818401

Xp21

Auf der Bande Xp21 fand sich ebenfalls ein interessanter Bereich, der zwar nicht durch kongruent liegende Deletionen in verschiedenen Prostatakarzinomen imponierte, dafür allerdings durch eine sehr deutliche, möglicherweise homozygote Deletion in IGP26 über 4,8Mb (Abbildung 246). Ein 1,3Mb umfassender Bereich in dem Fall 2685/08 wies eine weniger auffällige Deletion auf, die direkt telomerisch der Deletion in IGP26 lag und nur das Gen DMD einschloss (Abbildung 247). Die schon im oben beschriebenen kleinsten gemeinsam deletierten Bereich erwähnte große Deletion in der Lebermetastase erstreckte sich

auch über diesen Bereich. DMD ist mit 2,4Mb Länge das größte Gen des Menschen und kodiert für Dystrophin.

Abbildung 246: Kopiezahlprofile von Chromosom X mit Xp21 Deletionen

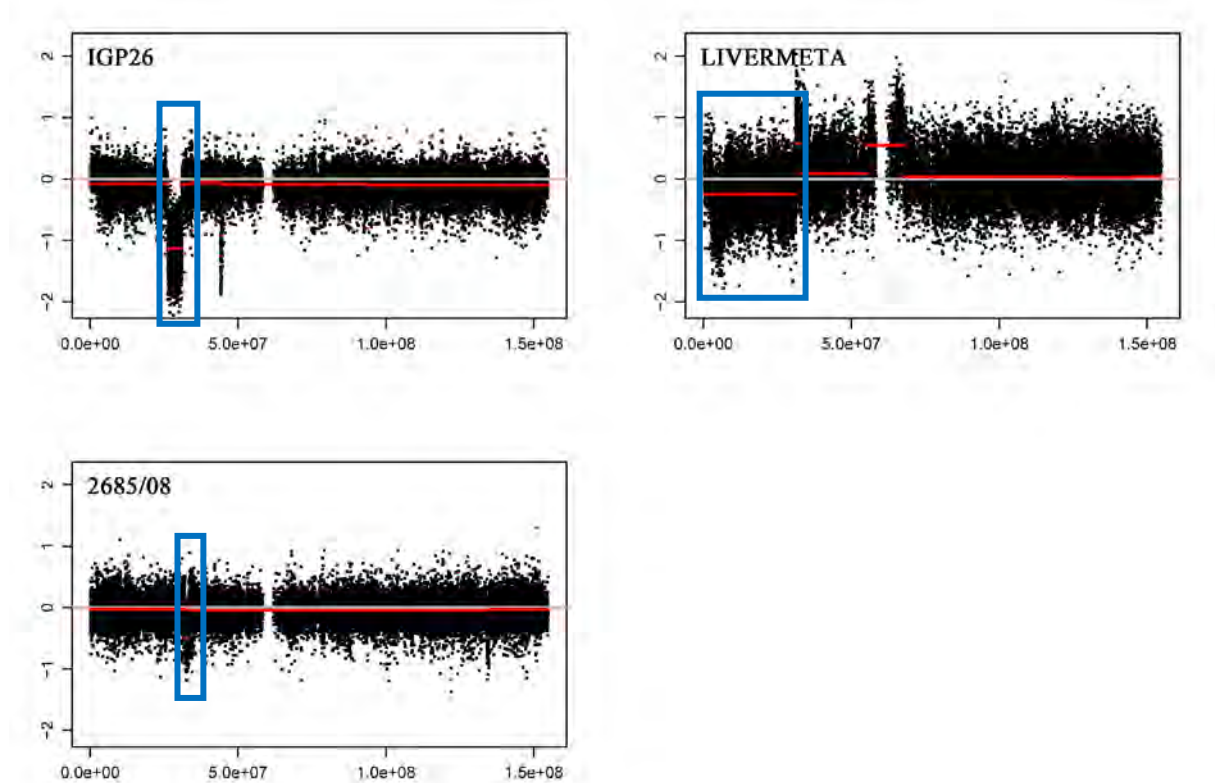


Abbildung 247: Kartierung der Deletionen auf Xp21

IGP26	LiverMeta	2685/08				
				MAGEB5	26145348	26145308
DEL41.11	DEL371.01			MAGEB10	27736028	27751052
DEL41.11	DEL371.01			WDR42B	27907570	27909393
DEL41.11	DEL371.01			IL1RAPL1	28515437	29884761
DEL41.11	DEL371.01			MAGEB2	30143601	30148125
DEL41.11	DEL371.01			MAGEB3	30158474	30165528
DEL41.11	DEL371.01			MAGEB4	30170090	30172214
DEL41.11	DEL371.01			MAGEB1	30171769	30180076
DEL41.11	DEL371.01			NR0B1	30232507	30237413
DEL41.11	DEL371.01			CXorf21	30486862	30505835
DEL41.11	DEL371.01			GS1-484017.2	30545410	30546201
DEL41.11	DEL371.01			GK	30581397	30658645
DEL41.11	DEL371.01			MAP3K7IP3	30755480	30903122
DEL41.11	DEL371.01			FTHL17	30999279	31000091
	DEL371.01	DEL378.01		DMD	31042729	33267479
				FAM17A	34057784	34060348

Zugewinne

Auf dem X-Chromosom fanden sich zwar in vier Prostatakarzinomen und in der Zelllinie PC3 Zugewinne, allerdings kam es außer mit dem sehr langen, mit 152Mb fast das gesamte Chromosom betreffenden, Zugewinn in PC3 zu keinerlei Überschreibungsbereichen.

4. Zusammenfassung

Der Ausgangspunkt für diese Arbeit waren hochauflösende DNA-Kopiezahlprofile (SNP-Array Daten) von 72 Prostatakarzinomen und 5 Zelllinien. Ziel war es, einen umfassenden Katalog aller Zugewinne und Verluste genetischen Materials in diesen Tumoren zu erstellen und hierdurch Hinweise auf bisher unbekannte Gene mit Bedeutung für das Prostatakarzinom zu erhalten.

Zunächst wurde eine visuelle Inspektion der SNP-Array Kopiezahlprofile vorgenommen. Für Genorte, die wiederholt Veränderungen zeigten, wurde der jeweils kleinste gemeinsam zugewonnene oder deletierte Bereich bestimmt. Dazu wurden die entsprechenden Regionen anhand der Genomposition definiert und mit Hilfe einer speziellen Software (FISH-Oracle, entwickelt von Malte Mader, Zentrum für Bioinformatik, Universität Hamburg und Institut für Pathologie, UKE, Universität Hamburg) visualisiert.

Insgesamt zeigten 69 der 72 Tumoren einen aberranten Genotyp im SNP-Array Kopiezahlprofil. In den restlichen 3 Tumoren wurden keine auffälligen Kopiezahlveränderungen gefunden. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Deletionen (n=866 in Tumorgewebe und n=51 in Zelllinien) 5 mal häufiger als Zugewinne (n=170 in Tumorgewebe und n=37 in Zelllinien) vorkamen. Amplifikationen wurden nur selten (n=2 in Tumorgewebe und n=5 in Zelllinien) gefunden. Die am häufigsten deletierten Genorte waren 16q24 (25%), 6q13-q21 (20,8%), 21q22 (19,4%), 10q23 (18,1%), 17q21 (16,7%), 8p12-p22 (16,7%), 5q13 (16,7%), 5q21 (16,7%), 13q14 (16,7%), 3p13-p14 (15,3%) und 12p13 (15,3%). Die am häufigsten zugewonnenen Genorte waren 17q21 (12,5%), 8p11 (12,5%), 8p23 (11,1%), 8q13-q22 (9,7%), 16p13 (6,9%), 1q31-q32 (5,6%) und 1q41 (5,6%).

Zu den auffälligsten Veränderungen zählten mittelgroße (etwa 3Mb) Deletionen auf 21q22. In unserer Analyse fielen 7 (9,7%) Deletionen zwischen den Genen TMPRSS2 und ERG auf, die sich exakt über den Bereich zwischen den beiden Genorten erstrecken und somit zu dem bekannten Fusionsgen führten, welches im Prostatakarzinom eine wichtige Rolle spielt.

Weiterhin auffällig waren zwei Genorte mit besonders kleinen Deletion auf 3p14 und 10q23. Der Überlappungsbereich der 3p14-Deletionen enthielt nur 7 Gene, von denen vor allem der Transkriptionsfaktor FOXP1 und das p53-regulierende Gen RYBP potentielle Tumorsuppressoren darstellen. Der Bereich auf 10q23 enthielt 3 Gene, darunter das bekannte Tumorsuppressorgen PTEN, das in Prostatakarzinomen häufig (etwa 30%) deletiert ist.

Zudem fielen Bereiche auf, die meist durch große Deletionen, aber seltener auch durch kleinstreckige Verluste gekennzeichnet waren. Hierzu zählten Deletionen auf 5q11-q23 (mit Peak auf 5q21) und 6q13-q21 (mit Peak auf 6q15). Hier zeigten sich minimal gemeinsam deletierte Regionen von etwa 4Mb (5q21, erweiterter Bereich) und etwa 2Mb (6q15), die nur 6 Gene (darunter RGBM und CHD1 auf 5q21) bzw. 2 Gene (BACH2 und MAP3K7 auf 6q15) einschlossen. Diese Gene sind somit gute Kandidaten als Tumorsuppressoren in diesen Bereichen. Da die einzelnen Deletionen jedoch meist deutlich größer sind, ist zu vermuten, dass weitere relevante Gene in diesen Regionen eine Rolle spielen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass das Prostatakarzinom vor allem durch rekurrente Deletionen charakterisiert ist. Große Deletionen mit mehreren Megabasen Ausdehnung, wie z.B. auf Chromosom 5q oder 6q, deuten darauf hin, dass der tumorrelevante Effekt auf der gleichzeitigen, zumindest partiellen Inaktivierung mehrerer Gene beruhen könnte. Kleine Deletionen, wie auf 10q23 (PTEN) oder 3p14 (FOXP1), deuten auf einzelne

Gene mit potentiell hoher tumorbiologischer Relevanz. Der Nachweis der bekannten 21q22 Deletion, die zur TMPRSS2:ERG Fusion führt, bestätigt die Validität der SNP-Array Daten.

Diese Studie stellt die Grundlage für weiterführende Projekte dar, um die biologisch relevanten Zielgene, insbesondere die der häufigen Deletionen, zu identifizieren.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Charakterisierte Genfusionen im Prostatakarzinom (39).....	11
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer SNP-Array Analyse (Quelle: www.genethk.com, modifiziert von Antje Krohn, UKE)	14
Abbildung 3: Übersicht: Schematische Kartierung der Deletionen auf 1p.....	22
Abbildung 4: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1p36 Deletionen.....	24
Abbildung 5: Schematische Kartierung der Deletionen auf 1p36.....	25
Abbildung 6: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q42 Deletionen.....	27
Abbildung 7: Schematische Kartierung der Deletionen auf 1q42.....	28
Abbildung 8: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q24 Zugewinnen	30
Abbildung 9: Kartierung der Zugewinne auf 1q24	31
Abbildung 10: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q31-32 Zugewinnen	32
Abbildung 11: Kartierung der Zugewinne auf 1q31-32.....	33
Abbildung 12: Kopiezahlprofile von Chromosom 1 mit 1q41 Zugewinnen	35
Abbildung 13: Kartierung der Zugewinne auf 1q41	36
Abbildung 14: Kopiezahlprofile von Chromosom 2 mit 2p21 Deletionen.....	38
Abbildung 15: Kartierung der Deletionen auf 2p21.....	39
Abbildung 16: Kopiezahlprofile von Chromosom 2 mit 2p22 Deletionen.....	40
Abbildung 17: Kartierung der Deletionen auf 2p22.....	41
Abbildung 18: Kopiezahlprofile von Chromosom 2 mit 2q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite).....	42
Abbildung 19: Kartierung der Deletionen auf 2q21.....	44
Abbildung 20: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3p13-14 Deletionen (fortgesetzt auf den folgenden Seiten).....	47
Abbildung 21: Kartierung der Deletionen auf 3p13-14. Vergrößerung siehe Abbildung 22 ..	50
Abbildung 22: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 3p13-14.....	50
Abbildung 23: Kartierung der ausgewählten Deletionen (s.o.) auf 3p13-14	51
Abbildung 24: 3p13-14: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1096, TB1177, TB1024, 112, 2230/08, 2685/08, 2686/08, 2887/08, IGP28, IGP48, IGP49, IGP55, IGP40, IGP81	52
Abbildung 25: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3p11 Deletionen.....	53
Abbildung 26: Kartierung der Deletionen auf 3p11.....	54
Abbildung 27: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3p14 Amplifikation.....	54
Abbildung 28: Kopiezahlprofile von Chromosom 3 mit 3q26 Zugewinnen	55
Abbildung 29: Kartierung der Zugewinne auf 3q26	56
Abbildung 30: Kopiezahlprofile von Chromosom 4 mit 4p16 Deletionen.....	57
Abbildung 31: Kopiezahlprofile von Chromosom 4 mit 4q34 Deletionen.....	59
Abbildung 32: Kartierung der Deletionen auf 4q34.....	60
Abbildung 33: Kopiezahlprofile von Chromosom 4 mit 4q31 Zugewinnen	61
Abbildung 34: Kartierung der Zugewinne auf 4q21	62
Abbildung 35: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5p15 Deletionen.....	63
Abbildung 36: Kartierung der Deletionen auf 5p15.....	64
Abbildung 37: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5q11 und 5q13 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	67
Abbildung 38: Kartierung der Deletionen auf 5q11 (gelber Rahmen) und 5q13 (blauer und roter Rahmen):.....	69
Abbildung 39: 5q13: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): X22RV1, TB1177, TB937, IGP32, IGP33, IGP38, IGP40, IGP42.....	71

Abbildung 40: 5q13: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP43, IGP51, 112, 2686/08, TB961, TB978, IGP55, IGP83.....	72
Abbildung 41: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5q14 Deletionen.....	73
Abbildung 42: Kartierung der Deletionen auf 5q14.....	74
Abbildung 43: Kopiezahlprofile von Chromosom 5 mit 5q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite).....	76
Abbildung 44: Kartierung der Deletionen auf 5q21.....	78
Abbildung 45: 5q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): BPH1, TB912, IGP29, IGP31, IGP38, IGP42, IGP43	79
Abbildung 46: 5q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP51, 2170/08, TB978, LiverMeta, IGP55, IGP81, IGP83.....	80
Abbildung 47: Kopiezahlprofile von Chromosom 6 mit 6q13-21 Deletionen (fortgesetzt auf den folgenden Seiten).....	83
Abbildung 48: Kartierung der Deletionen auf 6q15. Vergrößerung siehe Abbildung 49.....	86
Abbildung 49: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 6q15	87
Abbildung 50: 6q15: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): LNCaP, IGP26, IGP28, IGP33, IGP38, IGP39, IGP41, IGP42, IGP43, IGP51, 106.....	88
Abbildung 51: 6q15: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB978, TB1023, IGP29, IGP52, IGP54, IGP55, IGP57, IGP81, IGP82, IGP83.....	89
Abbildung 52: Kartierung der Deletionen auf 6q21. Vergrößerung siehe Abbildung 53.....	91
Abbildung 53: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 6q21	92
Abbildung 54: 6q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1023, TB978, LNCaP, IGP26, IGP28, IGP33, IGP38, IGP39, IGP41, IGP42, IGP43	93
Abbildung 55: 6q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP51, IGP29, IGP52, IGP54, IGP55, IGP57, IGP81, IGP82, IGP83, 106	94
Abbildung 56: Kopiezahlprofile von Chromosom 6 mit 6q26 Deletionen.....	95
Abbildung 57: Kartierung der Deletionen auf 6q26.....	96
Abbildung 58: 6q26: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): X22RV1, LiverMeta, LNCaP, TB1024, IGP28, IGP25, IGP27, IGP30, IGP39, IGP41, IGP48, IGP55, IGP57.....	99
Abbildung 59: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7p14 Deletionen.....	100
Abbildung 60: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7q31 Deletionen.....	101
Abbildung 61: Kartierung der Deletionen auf 7q31.....	102
Abbildung 62: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7q37 Deletionen.....	103
Abbildung 63: Kartierung der Deletionen auf 7q37.....	104
Abbildung 64: Kopiezahlprofile von Chromosom 7 mit 7q36 Deletionen.....	105
Abbildung 65: Kartierung der Deletionen auf 7q36.....	106
Abbildung 66: 7q36: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP23, IGP32, IGP51, IGP83	107
Abbildung 67: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8p12-22 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	111
Abbildung 68: Kartierung der Deletionen auf 8p12-22. Vergrößerung siehe Abbildung 69	113
Abbildung 69: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 8p12-22.....	114
Abbildung 70: 8p21-22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51, IGP21, IGP23, IGP29, IGP55, IGP81	116
Abbildung 71: 8p21-22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): 112, 2686/08, 2887/08, TB937, TB978, LiverMeta.....	117
Abbildung 72: 8p22: Vergrößerte Heatmap des ersten Peaks der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51, IGP21.....	118
Abbildung 73: 8p22: Vergrößerte Heatmap des zweiten Peaks der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51, IGP21	119

Abbildung 74: 8p22: Vergrößerte Heatmap des dritten Peaks der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP51	120
Abbildung 75: 8p22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP44, IGP33, IGP51, 2686/08, 2887/08, LiverMeta, TB937, TB978, IGP23, IGP21, IGP29, IGP81	121
Abbildung 76: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 8q	123
Abbildung 77: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q12 Deletionen	124
Abbildung 78: Kartierung der Deletionen auf 8q12	125
Abbildung 79: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q21 Deletionen	125
Abbildung 80: Kartierung der Deletionen auf 8q21	126
Abbildung 81: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q23 Deletionen	127
Abbildung 82: Kartierung der Deletionen auf 8q23	128
Abbildung 83: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q24 Deletionen	129
Abbildung 84: Kartierung der Deletionen auf 8q24	130
Abbildung 85: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8p11 Zugewinnen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	131
Abbildung 86: Kartierung der Zugewinne auf 8p11	133
Abbildung 87: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8p23 Zugewinnen	135
Abbildung 88: Kartierung der Zugewinne auf 8p23	136
Abbildung 89: Kopiezahlprofile von Chromosom 8 mit 8q Zugewinnen	137
Abbildung 90: Kartierung der Zugewinne auf 8q. Vergrößerung siehe Abbildung 91	138
Abbildung 91: Vergrößerung: Kartierung der Zugewinne auf 8q	139
Abbildung 92: Kopiezahlprofile von Chromosom 9 mit 9p Deletionen	141
Abbildung 93: Kartierung der Deletionen auf 9p	142
Abbildung 94: Kopiezahlprofile von Chromosom 9 mit 9q22-31 Zugewinnen	144
Abbildung 95: Kartierung der Zugewinne auf 9q22-31	145
Abbildung 96: Kopiezahlprofile von Chromosom 9 mit 9q34 Zugewinnen	146
Abbildung 97: Kartierung der Zugewinne auf 9q34	147
Abbildung 98: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 10p	148
Abbildung 99: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p15 Deletionen	149
Abbildung 100: Kartierung der Deletionen auf 10p15	150
Abbildung 101: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p14 Deletionen	151
Abbildung 102: Kartierung der Deletionen auf 10p14	151
Abbildung 103: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p13 Deletionen	152
Abbildung 104: Kartierung der Deletionen auf 10p13	153
Abbildung 105: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p12 Deletionen	154
Abbildung 106: Kartierung der Deletionen auf 10p12	155
Abbildung 107: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10p11 Deletionen	156
Abbildung 108: Kartierung der Deletionen auf 10p11	157
Abbildung 109: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10q23 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	159
Abbildung 110: Kartierung der Deletionen auf 10q23	161
Abbildung 111: 10q23: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): PC3, LNCaP, TB1117, IGP21, IGP27, TB1119, IGP38, IGP47	162
Abbildung 112: 10q23: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP41, IGP45, 2170/08, 2674/08, 2887/08, LiverMeta, IGP25, IGP55	163
Abbildung 113: Kopiezahlprofile von Chromosom 10 mit 10q Zugewinnen	164
Abbildung 114: Kartierung der Zugewinne auf 10q	165
Abbildung 115: Kopiezahlprofile von Chromosom 11 mit 11p11 Deletionen	166
Abbildung 116: Kartierung der Deletionen auf 11p11	167
Abbildung 117: Kopiezahlprofile von Chromosom 11 mit 11q14 Deletionen	168
Abbildung 118: Kartierung der Deletionen auf 11q14	169

Abbildung 119: Kopiezahlprofile von Chromosom 11 mit 11q22 Deletionen.....	170
Abbildung 120: Kartierung der Deletionen auf 11q22.....	170
Abbildung 121: Kopiezahlprofile von Chromosom 11 mit 11q23 Deletionen.....	171
Abbildung 122: Kartierung der Deletionen auf 11q23.....	172
Abbildung 123: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 12p.....	174
Abbildung 124: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12p13.3 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	176
Abbildung 125: Kartierung der Deletionen auf 12p13.3.....	177
Abbildung 126: 12p13: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1023, TB1117, IGP21, IGP35, IGP38, IGP41, 2685/08, TB937, IGP54, IGP82, IGP105	178
Abbildung 127: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12p13.2-12p13.1 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	180
Abbildung 128: Kartierung der Deletionen auf 12p13.2-13.1	182
Abbildung 129: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12q11-12q13 Deletionen.....	183
Abbildung 130: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 12q11-12q13.....	184
Abbildung 131: Kartierung der Deletionen auf 12q11-12q13	185
Abbildung 132: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12q24 Deletionen.....	186
Abbildung 133: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 12q24.....	187
Abbildung 134: Kartierung der Deletionen auf 12q24.....	188
Abbildung 135: Kopiezahlprofile von Chromosom 12 mit 12p Zugewinnen	189
Abbildung 136: Kartierung der Zugewinne auf 12p	190
Abbildung 137: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 13q.....	192
Abbildung 138: Kopiezahlprofile von Chromosom 13 mit 13q14 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	193
Abbildung 139: Kartierung der Deletionen auf 13q14.....	194
Abbildung 140: 13q14: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP33, IGP38, IGP42, IGP43, IGP44, IGP51, TB1023, TB1096, IGP23, IGP26, IGP55, IGP83.....	195
Abbildung 141: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q11 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	197
Abbildung 142: Kartierung der Deletionen auf 14q11.....	198
Abbildung 143: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q24 Deletionen.....	199
Abbildung 144: Kartierung der Deletionen auf 14q24.....	200
Abbildung 145: 14q24: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP35, TB1023, IGP82.....	200
Abbildung 146: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q31 Deletionen.....	201
Abbildung 147: Kartierung der Deletionen auf 14q31.....	201
Abbildung 148: Kopiezahlprofile von Chromosom 14 mit 14q32 Deletionen.....	202
Abbildung 149: Kartierung der Deletionen auf 14q32.....	202
Abbildung 150: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q11 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	204
Abbildung 151: Kartierung der Deletionen auf 15q11.....	205
Abbildung 152: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 15q21-26.....	206
Abbildung 153: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q22 Deletionen.....	207
Abbildung 154: Kartierung der Deletionen auf 15q22.....	208
Abbildung 155: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q23 Deletionen.....	209
Abbildung 156: Kartierung der Deletionen auf 15q23.....	209
Abbildung 157: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q24 Deletionen.....	210
Abbildung 158: Kartierung der Deletionen auf 15q24.....	210
Abbildung 159: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q25 Deletionen.....	211
Abbildung 160: Kartierung der Deletionen auf 15q25.....	212
Abbildung 161: Kopiezahlprofile von Chromosom 15 mit 15q26 Deletionen.....	213
Abbildung 162: Kartierung der Deletionen auf 15q26.....	214

Abbildung 163: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 16q	216
Abbildung 164: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16q12-13 Deletionen.....	217
Abbildung 165: Kartierung der Deletionen auf 16q12.....	218
Abbildung 166: Kartierung der Deletionen auf 16q13.....	219
Abbildung 167: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16q24 Deletionen (fortgesetzt auf den folgenden Seiten).....	221
Abbildung 168: Kartierung der Deletionen auf 16q24. Vergrößerung siehe Abbildung 169	223
Abbildung 169: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 16q24	223
Abbildung 170: 16q24: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP21, IGP33, IGP35, IGP38, IGP40, IGP41, IGP44, IGP48, IGP49	224
Abbildung 171: 16q24: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): 106, 2228/08, 2887/08, TB937, TB1117, IGP28, IGP29, IGP82, IGP81	225
Abbildung 172: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16q22 Deletionen.....	227
Abbildung 173: Kartierung der Deletionen auf 16q22.....	228
Abbildung 174: 16q22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB937, IGP21, IGP33, IGP35, IGP40, IGP41, IGP42, IGP44, 2618/08, TB1117, IGP28, IGP29, IGP81	229
Abbildung 175: Kopiezahlprofile von Chromosom 16 mit 16p13 Zugewinnen	230
Abbildung 176: Übersicht: Kartierung der Zugewinne auf 16p13	231
Abbildung 177: Kartierung der Zugewinne auf 16p13	232
Abbildung 178: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17p13 Deletionen.....	233
Abbildung 179: Kartierung der Deletionen auf 17p13. Vergrößerung siehe Abbildung 180	235
Abbildung 180: Vergrößerung: Kartierung der Deletionen auf 17p13	236
Abbildung 181: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 17q	237
Abbildung 182: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q12 Deletionen.....	239
Abbildung 183: Kartierung der Deletionen auf 17q12.....	240
Abbildung 184: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	242
Abbildung 185: Kartierung der Deletionen auf 17q21.....	244
Abbildung 186: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): LNCaP, TB1025, TB1023, TB1177, TB937, IGP35, IGP44.....	245
Abbildung 187: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP45, IGP27, IGP81, IGP83, 1818/08, 2228/08, 2674/08	246
Abbildung 188: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q21 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	247
Abbildung 189: Kartierung der Deletionen auf 17q21.....	249
Abbildung 190: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1096, TB1023, TB1188, TB1177, TB912, TB937, IGP25, IGP37.....	250
Abbildung 191: 17q21: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP44, IGP45, 2674/08, 2887/08, 2882/08, IGP27, IGP83, 1818/08.....	251
Abbildung 192: Kopiezahlprofile von Chromosom 17 mit 17q21 Zugewinnen	253
Abbildung 193: Kartierung der Zugewinne auf 17q21	254
Abbildung 194: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18p11 Deletionen.....	255
Abbildung 195: Kartierung der Deletionen auf 18p11.....	256
Abbildung 196: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 18q	257
Abbildung 197: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q12 Deletionen.....	258
Abbildung 198: Kartierung der Deletionen auf 18q12.....	259
Abbildung 199: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q21 Deletionen.....	260
Abbildung 200: Kartierung der Deletionen auf 18q21.....	260
Abbildung 201: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q21 Deletionen.....	261
Abbildung 202: Kartierung der Deletionen auf 18q21.....	261
Abbildung 203: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q22 Deletionen.....	262

Abbildung 204: Kartierung der Deletionen auf 18q22.....	262
Abbildung 205: Kopiezahlprofile von Chromosom 18 mit 18q22-23 Deletionen.....	263
Abbildung 206: Kartierung der Deletionen auf 18q22-23	263
Abbildung 207: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19p11 Deletionen.....	264
Abbildung 208: Kartierung der Deletionen auf 19p11.....	265
Abbildung 209: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 19q13.....	266
Abbildung 210: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Deletionen.....	267
Abbildung 211: Kartierung der Deletionen auf 19q13.....	267
Abbildung 212: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Deletionen.....	268
Abbildung 213: Kartierung der Deletionen auf 19q13.....	269
Abbildung 214: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Deletionen.....	269
Abbildung 215: Kartierung der Deletionen auf 19q13.....	270
Abbildung 216: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Deletionen.....	270
Abbildung 217: Kartierung der Deletionen auf 19q13.....	270
Abbildung 218: Kopiezahlprofile von Chromosom 19 mit 19q13 Zugewinnen	271
Abbildung 219: Kartierung der Zugewinne auf 19q13	272
Abbildung 220: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20p Deletionen.....	274
Abbildung 221: Kartierung der Deletionen auf 20p.....	275
Abbildung 222: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf 20q	277
Abbildung 223: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q11 Deletionen.....	278
Abbildung 224: Kartierung der Deletionen auf 20q11.....	278
Abbildung 225: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q11 Deletionen.....	279
Abbildung 226: Kartierung der Deletionen auf 20q11.....	280
Abbildung 227: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen.....	280
Abbildung 228: Kartierung der Deletionen auf 20q13.....	281
Abbildung 229: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen.....	282
Abbildung 230: Kartierung der Deletionen auf 20q13.....	282
Abbildung 231: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen.....	283
Abbildung 232: Kartierung der Deletionen auf 20q13.....	283
Abbildung 233: Kopiezahlprofile von Chromosom 20 mit 20q13 Deletionen.....	284
Abbildung 234: Kartierung der Deletionen auf 20q13.....	284
Abbildung 235: Kopiezahlprofile von Chromosom 21 mit 21q22 Deletionen (fortgesetzt auf der folgenden Seite)	286
Abbildung 236: Kartierung der Deletionen auf 21q22.....	288
Abbildung 237: 21q22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): TB1025, TB1023, TB661, IGP27, IGP28, 112, IGP47.....	289
Abbildung 238: 21q22: Heatmap der Fälle (von oben nach unten): IGP48, TB937, TB1024, 1818/08, 2686/08, 2882/08, TB1117	290
Abbildung 239: Kopiezahlprofile von Chromosom 22 mit 22q11 Deletionen.....	292
Abbildung 240: Kartierung der Deletionen auf 22q11.....	293
Abbildung 241: Kopiezahlprofile von Chromosom 22 mit 22q13 Deletionen.....	294
Abbildung 242: Kartierung der Deletionen auf 22q13.....	295
Abbildung 243: Übersicht: Kartierung der Deletionen auf Xp	297
Abbildung 244: Kopiezahlprofile von Chromosom X mit Xp22 Deletionen	298
Abbildung 245: Kartierung der Deletionen auf Xp22.....	298
Abbildung 246: Kopiezahlprofile von Chromosom X mit Xp21 Deletionen	299
Abbildung 247: Kartierung der Deletionen auf Xp21.....	299

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prognostische Relevanz aller in mehr als 3 Studien untersuchten Proteine in 267 Studien (modifiziert nach Schlomm (5)).....	6
Tabelle 2: Rangliste der häufigsten Deletionen in der Meta-Analyse von Sun et al. (24) und der Studie von Taylor et al. (25)	8
Tabelle 3: Übersicht über alle häufig deletierten Bereiche (Deletionsfrequenz ≥ 4).....	18
Tabelle 4: Übersicht über alle häufig zugewonnenen Bereiche (Zugewinnfrequenz ≥ 4).....	19
Tabelle 5: Übersicht über alle auf gencodierende Bereiche fallenden High Level Amplifikationen	20
Tabelle 6: Vergleich der Ranglisten der häufigsten Deletionen in der Meta-Analyse von Sun et al. (24) und der Array-CGH-Studie von Taylor et al. (25) mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.....	20
Tabelle 7: In Deletionen auf 4p16 liegende Gene.....	57
Tabelle 8: Im kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf 5q13 liegende Gene	70
Tabelle 9: Im erweiterten kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf 5q13 liegende Gene	70
Tabelle 10: In Deletionen auf 6q26 liegende Gene.....	97
Tabelle 11: Im centromerwärts gelegene n kleinsten gemeinsam deletierten Bereich auf 8p21 liegende Gene.....	114
Tabelle 12: In kleinsten gemeinsam deletierten Bereichen auf 9p liegende Gene.....	140

7. Literatur

1. Robert Koch-Institut (RKI) GdeKi, (GEKID) D. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010;99, 156.
2. Robert Koch-Institut (RKI) GdeKi, (GEKID) D. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 36. Prostataerkrankungen. 2007:7.
3. R. Eichenauer JS, H. Vanherpe. Klinikleitfaden Urologie. 2003:378-91.
4. Finke F. Die Urologische Praxis. 2004:36-47.
5. Schlomm T, Erbersdobler A, Mirlacher M, Sauter G. Molecular staging of prostate cancer in the year 2007. *World J Urol* 2007;25(1):19-30.
6. Lacunza E, Baudis M, Colussi AG, Segal-Eiras A, Croce MV, Abba MC. MUC1 oncogene amplification correlates with protein overexpression in invasive breast carcinoma cells. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;201(2):102-10.
7. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010;120(7):2254-64.
8. Busch K, Keller T, Fuchs U, *et al.* Identification of two distinct MYC breakpoint clusters and their association with various IGH breakpoint regions in the t(8;14) translocations in sporadic Burkitt-lymphoma. *Leukemia* 2007;21(8):1739-51.
9. Schlomm T, Kirstein P, Iwers L, *et al.* Clinical significance of epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene copy number gains in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6579-84.
10. Minner S, Jessen B, Stiedenroth L, *et al.* Low level HER2 overexpression is associated with rapid tumor cell proliferation and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(5):1553-60.
11. El Gammal AT, Bruchmann M, Zustin J, *et al.* Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):56-64.
12. Shaikhibrahim Z, Lindstrot A, Langer B, Buettner R, Wernert N. Differential expression of ETS family members in prostate cancer tissues and androgen-sensitive and insensitive prostate cancer cell lines. *Int J Mol Med* 2011.
13. Schlomm T, Iwers L, Kirstein P, *et al.* Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. *Mod Pathol* 2008;21(11):1371-8.
14. Maddison LA, Sutherland BW, Barrios RJ, Greenberg NM. Conditional deletion of Rb causes early stage prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64(17):6018-25.
15. Yoshimoto M, Cunha IW, Coudry RA, *et al.* FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer* 2007;97(5):678-85.
16. Zhong C, Saribekyan G, Liao CP, Cohen MB, Roy-Burman P. Cooperation between FGF8b overexpression and PTEN deficiency in prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2006;66(4):2188-94.
17. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, *et al.* Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992;258(5083):818-21.
18. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, *et al.* In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995;9(4):401-6.
19. Chung YJ, Jonkers J, Kitson H, *et al.* A whole-genome mouse BAC microarray with 1-Mb resolution for analysis of DNA copy number changes by array comparative genomic hybridization. *Genome Res* 2004;14(1):188-96.
20. Venter JC, Adams MD, Myers EW, *et al.* The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-51.

21. Ishkanian AS, Malloff CA, Ho J, *et al.* High-resolution array CGH identifies novel regions of genomic alteration in intermediate-risk prostate cancer. *Prostate* 2009;69(10):1091-100.
22. Lapointe J, Li C, Giacomini CP, *et al.* Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67(18):8504-10.
23. Kobayashi M, Ishida H, Shindo T, *et al.* Molecular analysis of multifocal prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Prostate* 2008;68(16):1715-24.
24. Sun J, Liu W, Adams TS, *et al.* DNA copy number alterations in prostate cancers: a combined analysis of published CGH studies. *Prostate* 2007;67(7):692-700.
25. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, *et al.* Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010;18(1):11-22.
26. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, *et al.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310(5748):644-8.
27. Mehra R, Tomlins SA, Shen R, *et al.* Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol* 2007;20(5):538-44.
28. Clark JP, Cooper CS. ETS gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6(8):429-39.
29. Donaldson LW, Petersen JM, Graves BJ, McIntosh LP. Secondary structure of the ETS domain places murine Ets-1 in the superfamily of winged helix-turn-helix DNA-binding proteins. *Biochemistry* 1994;33(46):13509-16.
30. Kim CA, Phillips ML, Kim W, *et al.* Polymerization of the SAM domain of TEL in leukemogenesis and transcriptional repression. *EMBO J* 2001;20(15):4173-82.
31. Baker DA, Mille-Baker B, Wainwright SM, Ish-Horowicz D, Dibb NJ. Mae mediates MAP kinase phosphorylation of Ets transcription factors in *Drosophila*. *Nature* 2001;411(6835):330-4.
32. Li R, Pei H, Watson DK. Regulation of Ets function by protein - protein interactions. *Oncogene* 2000;19(55):6514-23.
33. Frohling S, Dohner H. Chromosomal abnormalities in cancer. *N Engl J Med* 2008;359(7):722-34.
34. Sementchenko VI, Watson DK. Ets target genes: past, present and future. *Oncogene* 2000;19(55):6533-48.
35. Maroulakou IG, Bowe DB. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network. *Oncogene* 2000;19(55):6432-42.
36. Wasylyk B, Hagman J, Gutierrez-Hartmann A. Ets transcription factors: nuclear effectors of the Ras-MAP-kinase signaling pathway. *Trends Biochem Sci* 1998;23(6):213-6.
37. Berg T, Kalsas AH, Buechner J, Busund LT. Ewing sarcoma-peripheral neuroectodermal tumor of the kidney with a FUS-ERG fusion transcript. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;194(1):53-7.
38. Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, *et al.* TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol* 2007;31(6):882-8.
39. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(7):497-511.
40. Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM, *et al.* Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature* 2007;448(7153):595-9.
41. Mosquera JM, Perner S, Demichelis F, *et al.* Morphological features of TMPRSS2-ERG gene fusion prostate cancer. *J Pathol* 2007;212(1):91-101.
42. Mosquera JM, Perner S, Genega EM, *et al.* Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res* 2008;14(11):3380-5.

43. Mehra R, Tomlins SA, Yu J, *et al.* Characterization of TMPRSS2-ETS gene aberrations in androgen-independent metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(10):3584-90.
44. Nam RK, Sugar L, Wang Z, *et al.* Expression of TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression. *Cancer Biol Ther* 2007;6(1):40-5.
45. Nam RK, Sugar L, Yang W, *et al.* Expression of the TMPRSS2:ERG fusion gene predicts cancer recurrence after surgery for localised prostate cancer. *Br J Cancer* 2007;97(12):1690-5.
46. Mehra R, Han B, Tomlins SA, *et al.* Heterogeneity of TMPRSS2 gene rearrangements in multifocal prostate adenocarcinoma: molecular evidence for an independent group of diseases. *Cancer Res* 2007;67(17):7991-5.
47. Barry M, Perner S, Demichelis F, Rubin MA. TMPRSS2-ERG fusion heterogeneity in multifocal prostate cancer: clinical and biologic implications. *Urology* 2007;70(4):630-3.
48. Clark J, Attard G, Jhavar S, *et al.* Complex patterns of ETS gene alteration arise during cancer development in the human prostate. *Oncogene* 2008;27(14):1993-2003.
49. Watson SK, Woolcock BW, Fee JN, *et al.* Minimum altered regions in early prostate cancer progression identified by high resolution whole genome tiling path BAC array comparative hybridization. *Prostate* 2009;69(9):961-75.
50. Huang J, Sengupta R, Espejo AB, *et al.* p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature* 2007;449(7158):105-8.
51. Siddiqui EJ, Shabbir M, Mikhailidis DP, Thompson CS, Mumtaz FH. The role of serotonin (5-hydroxytryptamine1A and 1B) receptors in prostate cancer cell proliferation. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1648-53.
52. Ha VL, Bharti S, Inoue H, *et al.* ASAP3 is a focal adhesion-associated Arf GAP that functions in cell migration and invasion. *J Biol Chem* 2008;283(22):14915-26.
53. Mitlianga PG, Kyritsis AP, Gomez-Manzano C, *et al.* Co-expression of E2F-2 enhances the p53 anti-cancer effect in human glioma cells. *Int J Oncol* 2001;18(2):343-7.
54. Pusapati RV, Weaks RL, Rounbehler RJ, McArthur MJ, Johnson DG. E2F2 suppresses Myc-induced proliferation and tumorigenesis. *Mol Carcinog*;49(2):152-6.
55. van Duijn PW, Ziel-van der Made AC, van der Korput JA, Trapman J. PTEN-mediated G1 cell-cycle arrest in LNCaP prostate cancer cells is associated with altered expression of cell-cycle regulators. *Prostate* 2010;70(2):135-46.
56. Shuno Y, Tsuno NH, Okaji Y, *et al.* Id1/Id3 knockdown inhibits metastatic potential of pancreatic cancer. *J Surg Res* 2010;161(1):76-82.
57. Bellot G, Cartron PF, Er E, *et al.* TOM22, a core component of the mitochondria outer membrane protein translocation pore, is a mitochondrial receptor for the proapoptotic protein Bax. *Cell Death Differ* 2007;14(4):785-94.
58. Wu MY, Eldin KW, Beaudet AL. Identification of chromatin remodeling genes Arid4a and Arid4b as leukemia suppressor genes. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(17):1247-59.
59. Shin DJ, Osborne TF. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha activation of CYP7A1 during food restriction and diabetes is still inhibited by small heterodimer partner. *J Biol Chem* 2008;283(22):15089-96.
60. Ao A, Wang H, Kamarajugadda S, Lu J. Involvement of estrogen-related receptors in transcriptional response to hypoxia and growth of solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(22):7821-6.
61. Riggins RB, Lan JP, Zhu Y, *et al.* ERgamma mediates tamoxifen resistance in novel models of invasive lobular breast cancer. *Cancer Res* 2008;68(21):8908-17.
62. Sun P, Sehouli J, Denkert C, *et al.* Expression of estrogen receptor-related receptors, a subfamily of orphan nuclear receptors, as new tumor biomarkers in ovarian cancer cells. *J Mol Med* 2005;83(6):457-67.

63. Yu S, Wang X, Ng CF, Chen S, Chan FL. ERRgamma suppresses cell proliferation and tumor growth of androgen-sensitive and androgen-insensitive prostate cancer cells and its implication as a therapeutic target for prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67(10):4904-14.
64. Lin ML, Fukukawa C, Park JH, *et al.* Involvement of G-patch domain containing 2 overexpression in breast carcinogenesis. *Cancer Sci* 2009;100(8):1443-50.
65. Drieschner N, Kerschling S, Soller JT, *et al.* A domain of the thyroid adenoma associated gene (THADA) conserved in vertebrates becomes destroyed by chromosomal rearrangements observed in thyroid adenomas. *Gene* 2007;403(1-2):110-7.
66. Trubia M, Albano F, Cavazzini F, *et al.* Characterization of a recurrent translocation t(2;3)(p15-22;q26) occurring in acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2006;20(1):48-54.
67. Kastrinos F, Stoffel EM, Balmana J, Steyerberg EW, Mercado R, Syngal S. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):2044-51.
68. Soravia C, van der Klift H, Brundler MA, *et al.* Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. *Am J Med Genet A* 2003;121A(2):159-62.
69. Sun X, Chen C, Vessella RL, Dong JT. Microsatellite instability and mismatch repair target gene mutations in cell lines and xenografts of prostate cancer. *Prostate* 2006;66(6):660-6.
70. Fredriksson H, Ikonen T, Autio V, *et al.* Identification of germline MLH1 alterations in familial prostate cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(16):2802-6.
71. Hirata H, Hinoda Y, Kawamoto K, *et al.* Mismatch repair gene MSH3 polymorphism is associated with the risk of sporadic prostate cancer. *J Urol* 2008;179(5):2020-4.
72. Grindedal EM, Moller P, Eeles R, *et al.* Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2460-7.
73. Yu DH, Fan W, Liu G, *et al.* PHTS, a novel putative tumor suppressor, is involved in the transformation reversion of HeLaHF cells independently of the p53 pathway. *Exp Cell Res* 2006;312(6):865-76.
74. Takayama K, Horie-Inoue K, Ikeda K, *et al.* FOXP1 is an androgen-responsive transcription factor that negatively regulates androgen receptor signaling in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;374(2):388-93.
75. Rayoo M, Yan M, Takano EA, *et al.* Expression of the forkhead box transcription factor FOXP1 is associated with oestrogen receptor alpha, oestrogen receptor beta and improved survival in familial breast cancers. *J Clin Pathol* 2009;62(10):896-902.
76. Novak RL, Phillips AC. Adenoviral-mediated Rybp expression promotes tumor cell-specific apoptosis. *Cancer Gene Ther* 2008;15(11):713-22.
77. Chen D, Zhang J, Li M, Rayburn ER, Wang H, Zhang R. RYBP stabilizes p53 by modulating MDM2. *EMBO Rep* 2009;10(2):166-72.
78. Wood LD, Calhoun ES, Silliman N, *et al.* Somatic mutations of GUCY2F, EPHA3, and NTRK3 in human cancers. *Hum Mutat* 2006;27(10):1060-1.
79. Bae HJ, Song JH, Noh JH, *et al.* Low frequency mutation of the Ephrin receptor A3 gene in hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2009;56(4):331-4.
80. Hildrestrand GA, Neurauter CG, Diep DB, *et al.* Expression patterns of Neil3 during embryonic brain development and neoplasia. *BMC Neurosci* 2009;10:45.
81. Yano H, Kobayashi I, Onodera Y, *et al.* Fbx8 makes Arf6 refractory to function via ubiquitination. *Mol Biol Cell* 2008;19(3):822-32.
82. Thiel A, Ganesan A, Mrena J, *et al.* 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase is down-regulated in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(14):4572-80.

83. Tatsuwaki H, Tanigawa T, Watanabe T, *et al.* Reduction of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression is an independent predictor of poor survival associated with enhanced cell proliferation in gastric adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2010;101(2):550-8.
84. Wang J, Zhao LY, Uyama T, *et al.* Expression and secretion of N-acyl ethanolamine-hydrolysing acid amidase in human prostate cancer cells. *J Biochem* 2008;144(5):685-90.
85. Lee SY, Kim JW, Jeong MH, *et al.* Microtubule-associated protein 1B light chain (MAP1B-LC1) negatively regulates the activity of tumor suppressor p53 in neuroblastoma cells. *FEBS Lett* 2008;582(19):2826-32.
86. Kusumawidjaja G, Kayed H, Giese N, *et al.* Basic transcription factor 3 (BTF3) regulates transcription of tumor-associated genes in pancreatic cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2007;6(3):367-76.
87. Lolli G, Johnson LN. CAK-Cyclin-dependent Activating Kinase: a key kinase in cell cycle control and a target for drugs? *Cell Cycle* 2005;4(4):572-7.
88. Fisher RP. Secrets of a double agent: CDK7 in cell-cycle control and transcription. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 22):5171-80.
89. Krystof V, Uldrijan S. Cyclin-dependent kinase inhibitors as anticancer drugs. *Curr Drug Targets* 2010;11(3):291-302.
90. Theisen JW, Lim CY, Kadonaga JT. Three key subregions contribute to the function of the downstream RNA polymerase II core promoter. *Mol Cell Biol* 2010;30(14):3471-9.
91. Gamper AM, Roeder RG. Multivalent binding of p53 to the STAGA complex mediates coactivator recruitment after UV damage. *Mol Cell Biol* 2008;28(8):2517-27.
92. Weinert TA. Dual cell cycle checkpoints sensitive to chromosome replication and DNA damage in the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Radiat Res* 1992;132(2):141-3.
93. Parrilla-Castellar ER, Arlander SJ, Karnitz L. Dial 9-1-1 for DNA damage: the Rad9-Hus1-Rad1 (9-1-1) clamp complex. *DNA Repair (Amst)* 2004;3(8-9):1009-14.
94. Geddes K, Magalhaes JG, Girardin SE. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(6):465-79.
95. Davoodi J, Ghahremani MH, Es-Haghi A, Mohammad-Gholi A, Mackenzie A. Neuronal apoptosis inhibitory protein, NAIP, is an inhibitor of procaspase-9. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(6):958-64.
96. Bonazzi VF, Irwin D, Hayward NK. Identification of candidate tumor suppressor genes inactivated by promoter methylation in melanoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48(1):10-21.
97. Kim MS, Louwagie J, Carvalho B, *et al.* Promoter DNA methylation of oncostatin m receptor-beta as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer. *PLoS One* 2009;4(8):e6555.
98. Deng G, Kakar S, Okudiara K, Choi E, Sleisenger MH, Kim YS. Unique methylation pattern of oncostatin m receptor gene in cancers of colorectum and other digestive organs. *Clin Cancer Res* 2009;15(5):1519-26.
99. Huijts PE, Vreeswijk MP, Kroeze-Jansema KH, *et al.* Clinical correlates of low-risk variants in FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 and 8q24 in a Dutch cohort of incident breast cancer cases. *Breast Cancer Res* 2007;9(6):R78.
100. Rebbeck TR, DeMichele A, Tran TV, *et al.* Hormone-dependent effects of FGFR2 and MAP3K1 in breast cancer susceptibility in a population-based sample of post-menopausal African-American and European-American women. *Carcinogenesis* 2009;30(2):269-74.
101. Persson J, Ekwall K. Chd1 remodelers maintain open chromatin and regulate the epigenetics of differentiation. *Exp Cell Res* 2010;316(8):1316-23.
102. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, *et al.* The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011;470(7333):214-20.

103. Kuang SQ, Bai H, Fang ZH, *et al.* Aberrant DNA methylation and epigenetic inactivation of Eph receptor tyrosine kinases and ephrin ligands in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115(12):2412-9.
104. Giaginis C, Tsourouflis G, Zizi-Serbetzoglou A, *et al.* Clinical significance of ephrin (eph)-A1, -A2, -a4, -a5 and -a7 receptors in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2010;16(2):267-76.
105. Kalinski T, Ropke A, Sel S, Kouznetsova I, Ropke M, Roessner A. Down-regulation of ephrin-A5, a gene product of normal cartilage, in chondrosarcoma. *Hum Pathol* 2009;40(12):1679-85.
106. Li JJ, Liu DP, Liu GT, Xie D. EphrinA5 acts as a tumor suppressor in glioma by negative regulation of epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 2009;28(15):1759-68.
107. de Wit NJ, Rijntjes J, Diepstra JH, *et al.* Analysis of differential gene expression in human melanocytic tumour lesions by custom made oligonucleotide arrays. *Br J Cancer* 2005;92(12):2249-61.
108. Katoh M. WNT signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin Cancer Res* 2007;13(14):4042-5.
109. Remke M, Pfister S, Kox C, *et al.* High-resolution genomic profiling of childhood T-ALL reveals frequent copy-number alterations affecting the TGF-beta and PI3K-AKT pathways and deletions at 6q15-16.1 as a genomic marker for unfavorable early treatment response. *Blood* 2009;114(5):1053-62.
110. Ono A, Kono K, Ikebe D, *et al.* Nuclear positioning of the BACH2 gene in BCR-ABL positive leukemic cells. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(1):67-74.
111. Liu W, Chang BL, Cramer S, *et al.* Deletion of a small consensus region at 6q15, including the MAP3K7 gene, is significantly associated with high-grade prostate cancers. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5028-33.
112. Wang G, Jones SJ, Marra MA, Sadar MD. Identification of genes targeted by the androgen and PKA signaling pathways in prostate cancer cells. *Oncogene* 2006;25(55):7311-23.
113. Cornforth AN, Davis JS, Khanifar E, Nastiuk KL, Krolewski JJ. FOXO3a mediates the androgen-dependent regulation of FLIP and contributes to TRAIL-induced apoptosis of LNCaP cells. *Oncogene* 2008;27(32):4422-33.
114. Havens AM, Jung Y, Sun YX, *et al.* The role of sialomucin CD164 (MGC-24v or endolyn) in prostate cancer metastasis. *BMC Cancer* 2006;6:195.
115. Perotti D, De Vecchi G, Testi MA, *et al.* Germline mutations of the POU6F2 gene in Wilms tumors with loss of heterozygosity on chromosome 7p14. *Hum Mutat* 2004;24(5):400-7.
116. Ribeiro R, Vasconcelos A, Costa S, *et al.* Overexpressing leptin genetic polymorphism (-2548 G/A) is associated with susceptibility to prostate cancer and risk of advanced disease. *Prostate* 2004;59(3):268-74.
117. Chua YL, Ito Y, Pole JC, *et al.* The NRG1 gene is frequently silenced by methylation in breast cancers and is a strong candidate for the 8p tumour suppressor gene. *Oncogene* 2009;28(46):4041-52.
118. Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, *et al.* Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995;55(2):342-7.
119. He WW, Sciavolino PJ, Wing J, *et al.* A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. *Genomics* 1997;43(1):69-77.
120. Abate-Shen C, Shen MM, Gelmann E. Integrating differentiation and cancer: the Nkx3.1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. *Differentiation* 2008;76(6):717-27.

121. Baillat D, Hakimi MA, Naar AM, Shilatifard A, Cooch N, Shiekhattar R. Integrator, a multiprotein mediator of small nuclear RNA processing, associates with the C-terminal repeat of RNA polymerase II. *Cell* 2005;123(2):265-76.
122. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002;80(12):753-69.
123. Kim JW, Cheng Y, Liu W, *et al.* Genetic and epigenetic inactivation of LPL gene in human prostate cancer. *Int J Cancer* 2009;124(3):734-8.
124. Narita S, Tsuchiya N, Wang L, *et al.* Association of lipoprotein lipase gene polymorphism with risk of prostate cancer in a Japanese population. *Int J Cancer* 2004;112(5):872-6.
125. Sato K, Qian J, Slezak JM, *et al.* Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high-grade, advanced, nonmetastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(18):1574-80.
126. Zhou X, Yang XY, Popescu NC. Synergistic antineoplastic effect of DLC1 tumor suppressor protein and histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), on prostate and liver cancer cells: perspectives for therapeutics. *Int J Oncol* 2010;36(4):999-1005.
127. Thomassen M, Tan Q, Kruse TA. Gene expression meta-analysis identifies chromosomal regions and candidate genes involved in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):239-49.
128. Xu J, Zheng SL, Komiya A, *et al.* Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet* 2002;32(2):321-5.
129. Wang L, McDonnell SK, Cunningham JM, *et al.* No association of germline alteration of MSR1 with prostate cancer risk. *Nat Genet* 2003;35(2):128-9.
130. Sun J, Hsu FC, Turner AR, *et al.* Meta-analysis of association of rare mutations and common sequence variants in the MSR1 gene and prostate cancer risk. *Prostate* 2006;66(7):728-37.
131. Gylfe AE, Sirkia J, Ahlsten M, *et al.* Somatic mutations and germline sequence variants in patients with familial colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010.
132. Moelans CB, de Weger RA, Monsuur HN, Vijelaar R, van Diest PJ. Molecular profiling of invasive breast cancer by multiplex ligation-dependent probe amplification-based copy number analysis of tumor suppressor and oncogenes. *Mod Pathol* 2010;23(7):1029-39.
133. Missiaglia E, Selfe J, Hamdi M, *et al.* Genomic imbalances in rhabdomyosarcoma cell lines affect expression of genes frequently altered in primary tumors: an approach to identify candidate genes involved in tumor development. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48(6):455-67.
134. Voortman J, Lee JH, Killian JK, *et al.* Array comparative genomic hybridization-based characterization of genetic alterations in pulmonary neuroendocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(29):13040-5.
135. Simon R, Richter J, Wagner U, *et al.* High-throughput tissue microarray analysis of 3p25 (RAF1) and 8p12 (FGFR1) copy number alterations in urinary bladder cancer. *Cancer Res* 2001;61(11):4514-9.
136. Beuten J, Gelfond JA, Martinez-Fierro ML, *et al.* Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men. *Carcinogenesis* 2009;30(8):1372-9.
137. Kamal M, Shaaban AM, Zhang L, *et al.* Loss of CSMD1 expression is associated with high tumour grade and poor survival in invasive ductal breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(3):555-63.
138. Rubin MA, Varambally S, Beroukhi R, *et al.* Overexpression, amplification, and androgen regulation of TPD52 in prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64(11):3814-22.

139. Koh CM, Bieberich CJ, Dang CV, Nelson WG, Yegnasubramanian S, De Marzo AM. MYC and Prostate Cancer. *Genes Cancer* 2010;1(6):617-28.
140. Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv Cancer Res* 2009;102:19-65.
141. Lee J, Sayegh J, Daniel J, Clarke S, Bedford MT. PRMT8, a new membrane-bound tissue-specific member of the protein arginine methyltransferase family. *J Biol Chem* 2005;280(38):32890-6.
142. Otsubo K, Kanegane H, Eguchi M, *et al.* ETV6-ARNT fusion in a patient with childhood T lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;202(1):22-6.
143. Liang DC, Shih LY, Yang CP, *et al.* Frequencies of ETV6-RUNX1 fusion and hyperdiploidy in pediatric acute lymphoblastic leukemia are lower in far east than west. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(3):430-3.
144. Teixeira MR. Recurrent fusion oncogenes in carcinomas. *Crit Rev Oncog* 2006;12(3-4):257-71.
145. Kibel AS, Freije D, Isaacs WB, Bova GS. Deletion mapping at 12p12-13 in metastatic prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25(3):270-6.
146. Kibel AS, Faith DA, Bova GS, Isaacs WB. Mutational analysis of ETV6 in prostate carcinoma. *Prostate* 2002;52(4):305-10.
147. Andreasson P, Johansson B, Arheden K, Billstrom R, Mitelman F, Hoglund M. Deletions of CDKN1B and ETV6 in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes without cytogenetic evidence of 12p abnormalities. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;19(2):77-83.
148. Latil A, Guerard M, Berthon P, Cussenot O. 12p12-13 deletion in prostate tumors and quantitative expression of CDKN1B and ETV6 candidate genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31(2):199-200.
149. Marinoni I, Pellegata NS. p27kip1: A New Multiple Endocrine Neoplasia Gene? *Neuroendocrinology* 2010.
150. Liu XP, Kawauchi S, Oga A, *et al.* Combined examination of p27(Kip1), p21(Waf1/Cip1) and p53 expression allows precise estimation of prognosis in patients with gastric carcinoma. *Histopathology* 2001;39(6):603-10.
151. Wolters T, Vissers KJ, Bangma CH, Schroder FH, van Leenders GJ. The value of EZH2, p27(kip1), BMI-1 and MIB-1 on biopsy specimens with low-risk prostate cancer in selecting men with significant prostate cancer at prostatectomy. *BJU Int* 2010;106(2):280-6.
152. Yang RM, Naitoh J, Murphy M, *et al.* Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J Urol* 1998;159(3):941-5.
153. Kuja-Panula J, Kiiltomaki M, Yamashiro T, Rouhiainen A, Rauvala H. AMIGO, a transmembrane protein implicated in axon tract development, defines a novel protein family with leucine-rich repeats. *J Cell Biol* 2003;160(6):963-73.
154. Rabenau KE, O'Toole JM, Bassi R, *et al.* DEGA/AMIGO-2, a leucine-rich repeat family member, differentially expressed in human gastric adenocarcinoma: effects on ploidy, chromosomal stability, cell adhesion/migration and tumorigenicity. *Oncogene* 2004;23(29):5056-67.
155. Hodgson MC, Astapova I, Hollenberg AN, Balk SP. Activity of androgen receptor antagonist bicalutamide in prostate cancer cells is independent of NCoR and SMRT corepressors. *Cancer Res* 2007;67(17):8388-95.
156. Hasin Y, Olender T, Khen M, *et al.* High-resolution copy-number variation map reflects human olfactory receptor diversity and evolution. *PLoS Genet* 2008;4(11):e1000249.
157. Tseng TC, Marfatia SM, Bryant PJ, *et al.* VAM-1: a new member of the MAGUK family binds to human Veli-1 through a conserved domain. *Biochim Biophys Acta* 2001;1518(3):249-59.

158. Wang Q, Chen XW, Margolis B. PALS1 regulates E-cadherin trafficking in mammalian epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2007;18(3):874-85.
159. Lin B, White JT, Ferguson C, *et al.* Prostate short-chain dehydrogenase reductase 1 (PSDR1): a new member of the short-chain steroid dehydrogenase/reductase family highly expressed in normal and neoplastic prostate epithelium. *Cancer Res* 2001;61(4):1611-8.
160. Thacker J. The RAD51 gene family, genetic instability and cancer. *Cancer Lett* 2005;219(2):125-35.
161. Klein HL. The consequences of Rad51 overexpression for normal and tumor cells. *DNA Repair (Amst)* 2008;7(5):686-93.
162. Korff S, Woerner SM, Yuan YP, Bork P, von Knebel Doeberitz M, Gebert J. Frameshift mutations in coding repeats of protein tyrosine phosphatase genes in colorectal tumors with microsatellite instability. *BMC Cancer* 2008;8:329.
163. Shouse GP, Nobumori Y, Liu X. A B56gamma mutation in lung cancer disrupts the p53-dependent tumor-suppressor function of protein phosphatase 2A. *Oncogene* 2010;29(27):3933-41.
164. Sun X, Frierson HF, Chen C, *et al.* Frequent somatic mutations of the transcription factor ATBF1 in human prostate cancer. *Nat Genet* 2005;37(4):407-12.
165. Lange EM, Beebe-Dimmer JL, Ray AM, *et al.* Genome-wide linkage scan for prostate cancer susceptibility from the University of Michigan Prostate Cancer Genetics Project: suggestive evidence for linkage at 16q23. *Prostate* 2009;69(4):385-91.
166. Xu J, Sauvageot J, Ewing CM, *et al.* Germline ATBF1 mutations and prostate cancer risk. *Prostate* 2006;66(10):1082-5.
167. van de Vijver M, Bilous M, Hanna W, *et al.* Chromogenic in situ hybridisation for the assessment of HER2 status in breast cancer: an international validation ring study. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):R68.
168. Wulfing C, von Struensee D, Bierer S, Bogemann M, Hertle L, Eltze E. [Expression of Her2/neu in locally advanced bladder cancer: implication for a molecular targeted therapy]. *Aktuelle Urol* 2005;36(5):423-9.
169. Hansel DE, Swain E, Dreicer R, Tubbs RR. HER2 overexpression and amplification in urothelial carcinoma of the bladder is associated with MYC coamplification in a subset of cases. *Am J Clin Pathol* 2008;130(2):274-81.
170. Katoh M. WNT signaling in stem cell biology and regenerative medicine. *Curr Drug Targets* 2008;9(7):565-70.
171. Shinji S, Naito Z, Ishiwata S, *et al.* Ubiquitin-specific protease 14 expression in colorectal cancer is associated with liver and lymph node metastases. *Oncol Rep* 2006;15(3):539-43.
172. Qi H, Grenier J, Fournier A, Labrie C. Androgens differentially regulate the expression of NEDD4L transcripts in LNCaP human prostate cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2003;210(1-2):51-62.
173. Hu XY, Xu YM, Fu Q, Yu JJ, Huang J. Nedd4L expression is downregulated in prostate cancer compared to benign prostatic hyperplasia. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):527-31.
174. Wiech T, Nikolopoulos E, Weis R, *et al.* Genome-wide analysis of genetic alterations in Barrett's adenocarcinoma using single nucleotide polymorphism arrays. *Lab Invest* 2009;89(4):385-97.
175. Crowder RJ, Enomoto H, Yang M, Johnson EM, Jr., Milbrandt J. Dok-6, a Novel p62 Dok family member, promotes Ret-mediated neurite outgrowth. *J Biol Chem* 2004;279(40):42072-81.
176. van Es JH, Kirkpatrick C, van de Wetering M, *et al.* Identification of APC2, a homologue of the adenomatous polyposis coli tumour suppressor. *Curr Biol* 1999;9(2):105-8.

177. Hara S, Hamada J, Kobayashi C, Kondo Y, Imura N. Expression and characterization of hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α in human kidney: suppression of HIF-mediated gene expression by HIF-3 α . *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287(4):808-13.
178. Parham P, Abi-Rached L, Matevosyan L, *et al.* Primate-specific regulation of natural killer cells. *J Med Primatol* 2010;39(4):194-212.
179. Mahajan MA, Samuels HH. Nuclear receptor coactivator/coregulator NCoA6(NRC) is a pleiotropic coregulator involved in transcription, cell survival, growth and development. *Nucl Recept Signal* 2008;6:e002.
180. Heisterkamp N, Groffen J, Warburton D, Sneddon TP. The human gamma-glutamyltransferase gene family. *Hum Genet* 2008;123(4):321-32.
181. Figlewicz DA, Delattre O, Guellaen G, *et al.* Mapping of human gamma-glutamyl transpeptidase genes on chromosome 22 and other human autosomes. *Genomics* 1993;17(2):299-305.
182. Nowak J, Archange C, Tardivel-Lacombe J, *et al.* The TP53INP2 protein is required for autophagy in mammalian cells. *Mol Biol Cell* 2009;20(3):870-81.
183. Moran-Jones K, Grindlay J, Jones M, Smith R, Norman JC. hnRNP A2 regulates alternative mRNA splicing of TP53INP2 to control invasive cell migration. *Cancer Res* 2009;69(24):9219-27.
184. Ding W, Tang Q, Espina V, Liotta LA, Mauger DT, Mulder KM. A transforming growth factor-beta receptor-interacting protein frequently mutated in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2005;65(15):6526-33.
185. Campbell IG, Phillips WA, Choong DY. Genetic and epigenetic analysis of the putative tumor suppressor km23 in primary ovarian, breast, and colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2006;12(12):3713-5.
186. Zeng W, Kong Q, Li C, Mao B. Xenopus RCOR2 (REST corepressor 2) interacts with ZMYND8, which is involved in neural differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;394(4):1024-9.
187. Zhao C, Yasui K, Lee CJ, *et al.* Elevated expression levels of NCOA3, TOP1, and TFAP2C in breast tumors as predictors of poor prognosis. *Cancer* 2003;98(1):18-23.
188. Correa RG, de Carvalho AF, Pinheiro NA, Simpson AJ, de Souza SJ. NABC1 (BCAS1): alternative splicing and downregulation in colorectal tumors. *Genomics* 2000;65(3):299-302.
189. Burmester JK, Suarez BK, Lin JH, *et al.* Analysis of candidate genes for prostate cancer. *Hum Hered* 2004;57(4):172-8.
190. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, *et al.* ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009;56(2):275-86.
191. Narod SA, Seth A, Nam R. Fusion in the ETS gene family and prostate cancer. *Br J Cancer* 2008;99(6):847-51.
192. Iljin K, Wolf M, Edgren H, *et al.* TMPRSS2 fusions with oncogenic ETS factors in prostate cancer involve unbalanced genomic rearrangements and are associated with HDAC1 and epigenetic reprogramming. *Cancer Res* 2006;66(21):10242-6.
193. Bittel DC, Yu S, Newkirk H, *et al.* Refining the 22q11.2 deletion breakpoints in DiGeorge syndrome by aCGH. *Cytogenet Genome Res* 2009;124(2):113-20.
194. Guilmatre A, Dubourg C, Mosca AL, *et al.* Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(9):947-56.
195. Jacquet H, Berthelot J, Bonnemains C, *et al.* The severe form of type I hyperproliferative results from homozygous inactivation of the PRODH gene. *J Med Genet* 2003;40(1):e7.
196. Pfuhl T, Durr M, Spurk A, *et al.* Biochemical characterisation of the proteins encoded by the DiGeorge critical region 6 (DGCR6) genes. *Hum Genet* 2005;117(1):70-80.

197. Euer N, Schwirzke M, Evtimova V, *et al.* Identification of genes associated with metastasis of mammary carcinoma in metastatic versus non-metastatic cell lines. *Anticancer Res* 2002;22(2A):733-40.
198. Phang JM, Donald SP, Pandhare J, Liu Y. The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways. *Amino Acids* 2008;35(4):681-90.
199. Stanelle J, Tu-Rapp H, Putzer BM. A novel mitochondrial protein DIP mediates E2F1-induced apoptosis independently of p53. *Cell Death Differ* 2005;12(4):347-57.
200. Lamour NF, Chalfant CE. Ceramide-1-phosphate: the "missing" link in eicosanoid biosynthesis and inflammation. *Mol Interv* 2005;5(6):358-67.

8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Guido Sauter bedanken, dem Direktor des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Er ermöglichte mir, in dem von ihm geleiteten Institut die vorliegende Doktorarbeit zu erstellen und stand mir hierbei immer mit seinem Rat und seiner Hilfe zur Seite. Bei regelmäßigen Treffen informierte er sich über neue Ergebnisse und den Fortschritt der Arbeit und initiierte wichtige Maßnahmen, die dieser Dissertation dienlich waren, wie z.B. die Softwareentwicklung zur Generierung der Heatmap-Darstellungen.

Ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. Ronald Simon für seine großartige Unterstützung. Er war mir ein hilfsbereiter Betreuer und Ansprechpartner, der sich viel Zeit nahm, mich bei der Doktorarbeit zu unterstützen. Er arbeitete mich ins Thema ein, erklärte mir zahlreiche Hintergründe und Zusammenhänge und half mir mit seiner Erfahrung und seinem breiten Fachwissen bei allen Arten von auftretenden Problemen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Malte Mader bedanken, der die Software „FISH-Oracle“ entwickelt hat, die zur Auswertung der CGH-Array Daten benötigt wurde. Dies geschah zum Teil parallel zur Arbeit an der vorliegenden Dissertation und Malte Mader gelang es, die FISH-Oracle Software immer weiter zu verbessern und zusätzliche wichtige Funktionen wie die Heatmap-Generierung zu implementieren. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit!

Frau Antje Krohn hatte ebenfalls großen Anteil an dem Zustandekommen dieser Doktorarbeit, indem sie die von ihr generierten Rohergebnisse der CGH-Array Untersuchungen zur Verfügung stellte. Vielen Dank!

Meinen Eltern danke ich an dieser Stelle für Ihre Unterstützung, ohne die weder diese Doktorarbeit, noch mein Studium möglich gewesen wären.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Till Simon Eichenauer
Geburtsdatum: 16.01.1987
Geburtsort: Berlin, Deutschland
Vater: Dr. med Rolf Harald Eichenauer, Facharzt für Urologie
Mutter: Ursula Anna Johanna Eichenauer, geb. Riedel, Physiotherapeutin

Schulische Ausbildung:

1993-1996 Liboriussschule in Bochum (Grundschule)
1996-1997 Grund- und Hauptschule Grönauer Baum in Lübeck (Grundschule)
1997-2002 Ernestinenschule zu Lübeck (Gymnasium)
2002-2006 Gymnasium Buckhorn in Hamburg-Volksdorf
2003-2004 Schulsprecher am Gymnasium Buckhorn
27.06.2006 Abitur (1,6)

Studium:

01.10.2006 Beginn des Medizinstudiums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
26.08.2008 Physikum (2,0)
20.07.2009 Beginn der experimentellen Arbeit an der Dissertation mit dem Thema „Identifizierung von neuen tumorrelevanten Genen: Eine genomweite Suche nach Onkogenen und Tumorsuppressorgenen bei 72 Prostatakarzinomen und 5 Zelllinien mit hochauflösender SNP-Array Technologie“ im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: _____