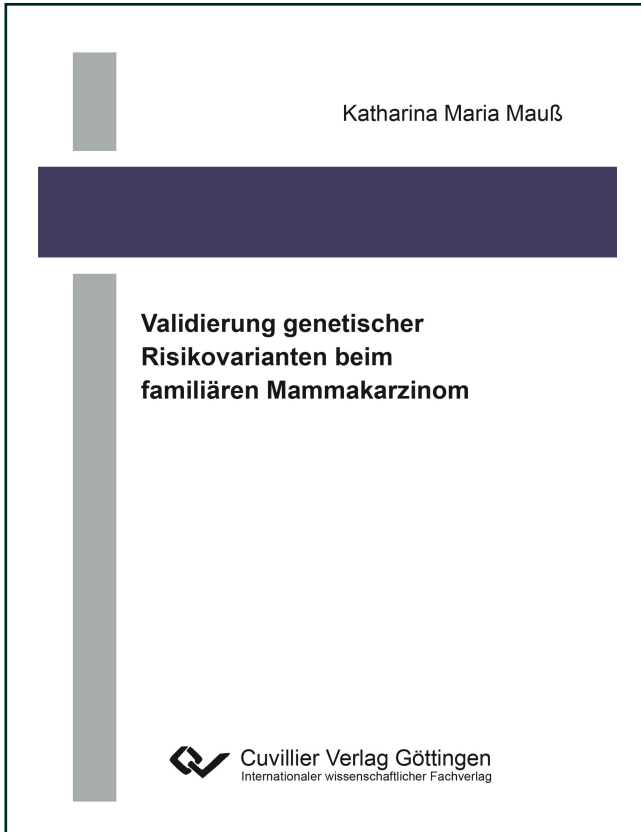




Katharina Mauß (Autor)  
**Validierung genetischer Risikovarianten beim  
familiären Mammakarzinom**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8181>

Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Das Mammakarzinom .....	1
1.1.1	Risikofaktoren .....	1
1.2	Das Familiäre Mammakarzinom.....	2
1.2.1	Hochrisikogene .....	2
1.2.1.1	<i>BRCA1/2</i> .....	2
1.2.1.2	<i>PALB2</i> .....	2
1.2.1.3	<i>TP53 und CDH1</i> .....	3
1.2.2	Niedrig bis moderat penetrante Gene .....	3
1.2.2.1	<i>CHEK2</i> .....	3
1.2.2.2	<i>ATM/NBN</i> .....	3
1.2.3	Weitere Risikogene mit unklarer Penetranz .....	4
1.2.4	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs .....	4
1.2.4.1	Diagnostik und Detektion neuer Varianten im Konsortium.....	5
1.2.5	Familiäre Mammakarzinome und Mutationen in <i>ERCC2</i> , <i>XPC</i> und <i>MARCO</i> .....	5
1.2.5.1	<i>XPC</i> .....	5
1.2.5.2	<i>ERCC2</i> .....	6
1.2.5.3	<i>MARCO</i> .....	7
1.2.5.4	<i>ERCC2</i> , <i>XPC</i> und <i>MARCO</i> .....	7
2	Fragestellung der Arbeit .....	9
3	Material und Methoden .....	10
3.1	Art der Studie .....	10
3.1.1	Patientenkollektiv, Studienkriterien .....	10
3.1.2	Einhaltung ethischer Richtlinien .....	10
3.2	Material.....	11
3.2.1	Chemikalien .....	11
3.2.2	Lösungen und Puffer.....	11
3.2.3	Instrumente und EDV-Software .....	12
3.2.4	Sonstige Materialien.....	13
3.3	Methoden .....	14
3.3.1	Extraktion genomischer DNA .....	14
	Konzentrationsbestimmung der DNA.....	14
	Polymerasekettenreaktion (PCR) .....	14



Gelelektrophorese.....	15
3.3.2 Mutationsanalyse .....	16
3.3.2.1 Schmelzkurvenanalyse .....	16
3.3.2.2 Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC).....	18
3.3.2.3 Bestimmung der DHPLC-Analysertemperaturen .....	19
3.3.2.4 Detektion von Mutationen mittels Diagnostik-Panel.....	20
3.3.3 Sequenzierung.....	20
3.3.4 Ausfällen des Produktes .....	21
3.3.5 Kapillarelektrophorese .....	21
3.3.6 Vorhersageprogramme .....	22
3.3.7 Kopplungsanalysen.....	22
3.3.8 Statistische Methoden.....	22
4 Ergebnisse .....	23
4.1 Mutationsanalyse in <i>XPC</i> .....	23
4.2 Mutationsanalyse in <i>ERCC2</i> .....	25
4.2.1 Segregationsanalyse in Familie 1 .....	25
4.2.2 Genveränderungen in <i>ERCC2</i> bei an Brustkrebs erkrankten Personen und in der gesunden Kontrollpopulation .....	26
4.2.2.1 Trunkierende Mutationen .....	26
4.2.2.2 „Missense-Mutationen“.....	27
4.2.3 Weitere Segregationsanalysen .....	29
Familie 14-3261.....	32
4.2.4 Fazit der Segregationsanalysen zu <i>ERCC2</i> .....	33
4.2.5 Weitere Ergebnisse aus den Exom-Sequenzierungen von Familie 1, Familie 04-2252 und 04-1433 .....	34
Ergebnisse der Exom-Sequenzierung bei Familie 1:.....	34
4.3 Mutationsanalyse in <i>MARCO</i> .....	42
4.3.1 Segregationsanalyse in Familie 5 (04-099).....	42
4.3.2 Weitere trunkierende Varianten in Erkrankten .....	42
4.3.3 Abschließende Validierung der Varianten in <i>MARCO</i> .....	45
5 Diskussion .....	46
5.1 <i>XPC</i> .....	46
5.2 <i>ERCC2</i> .....	46
5.2.1 Klare Mutationen im <i>ERCC2</i> -Gen im Vergleich .....	46
5.2.2 Interpretation der „Missense-Varianten“ in Kontrollen und Fällen .....	47
5.2.3 Interpretation funktionell relevanter Aminosäureaustausche .....	47



5.2.4	Spezialfälle V536M und V717G .....	47
5.2.5	Gesamtresümee.....	48
5.3	<i>MARCO</i> .....	49
5.3.1	<i>MARCO</i> als mögliches Brustkrebsgen?.....	49
5.4	Weitere mögliche <i>Suszeptibilitätsgene</i> .....	51
5.4.1	<i>SLC36A1</i> .....	51
5.4.2	<i>SIMC1</i> .....	51
5.4.3	<i>TCF7</i> .....	52
5.4.4	<i>WBP2NL</i> .....	52
6	Zusammenfassung .....	54
7	Literaturverzeichnis.....	55
8	Abbildungsverzeichnis .....	66
9	Tabellenverzeichnis .....	66
10	Danksagung.....	67
11	Anhang .....	68
	<b>XPC-Proteinstruktur</b> .....	68
	<b>XPC-cDNA Sequenz</b> .....	68
	<b>Primersequenzen für XPC</b> .....	70
	<b>Screening-Methoden für XPC</b> .....	71
	<b>ERCC2-Proteinstruktur</b> .....	79
	<b>ERCC2-cDNA Sequenz</b> .....	80
	<b>MARCO-Proteinstruktur</b> .....	81
	<b>MARCO-cDNA Sequenz</b> .....	82