

7 Zusammenfassung

Strukturelle Veränderungen im menschlichen Genom leisten einen signifikanten Beitrag zur Ätiologie genetischer Erkrankungen, aber auch zur genetischen Vielfalt sowie zur Krankheitsdisposition. Zum genomweiten Nachweis von submikroskopischen Deletionen und Duplikationen wird inzwischen vielfach eine BAC-Array basierte Methode zur vergleichenden Genomhybridisierung (array based comparative genomic hybridisation, Array-CGH) eingesetzt. Dabei führt die hohe Dichte an überlappenden, das gesamte Genom abdeckenden BAC-Klonen dazu, dass bei Array-CGH Experimenten Datenmengen generiert werden, deren Umfang und qualitative Heterogenität spezielle Software-Werkzeuge für eine effektive Auswertung erfordern.

Um die Analyse und Verwaltung von Array-CGH Daten zu erleichtern, habe ich das umfassende Software-Paket CGHPRO entwickelt. Dies ermöglicht dem Benutzer nach Übernahme der Daten von der Bildanalyse Software die Hybridisierungscharakteristika der einzelnen Experimente mit einer Reihe von graphischen Darstellungsoptionen zu überprüfen und eine jeweils geeignete Normalisierungsmethode auszuwählen. Für den Umgang mit den normalisierten Daten bietet das Programmpaket eine Auswahl an Methoden zur Charakterisierung individueller genomischer Profile. Alle Ergebnisse werden auf einer interaktiven Oberfläche dargestellt und in einer Datenbank abgelegt. Die Datenbank erlaubt die Verwendung der dort abgelegten Ergebnisse in vergleichenden Analysen wie z.B. der Suche nach Mustern chromosomaler Aberrationen innerhalb spezifischer Patientenkohorten. Um eine Auflösung über das mit BAC-Arrays erreichbare Maß hinaus zu erzielen, erlaubt CGHPRO das Design spezifischer hochauflösender Sub-Arrays.

Die Leistungsfähigkeit von CGHPRO wurde im Rahmen einer Analyse von 22 mental retardierten Patienten demonstriert die, unter Verwendung eines genomweiten BAC-Array mit Auflösung im Submegabasen Bereich, zur Identifizierung von 20 Deletionen und zwei Duplikationen führte. Ausserdem wurden, um das CGHPRO- unterstützte Design von Sub-Arrays experimentell zu

überprüfen, die Bruchpunkte einer bekannten balancierten t(1;13) Translokation erfolgreich feinkartiert.

Beim Vergleich der Bruchpunktregionen der 22 mental retardierten Patienten mit den entsprechenden genomischen Bereichen von 41 Trägern balancierter Translokationen jedoch wurden bei 6 von 22 unbalancierten Translokationen bruchpunktflankierende Duplikationen mit einem hohen Grad an Sequenzhomologie beobachtet, was auf ungleiches Crossing-Over als einen Faktor chromosomaler Instabilität hindeutet. Bei allen 41 balancierten Translokationsfällen wurde trotz des Auftretens bruchpunktflankierender Duplikationen zwischen diesen niemals Sequenzhomologie gefunden. Letzteres weist auf das Vorhandensein weiterer chromosomaler Instabilitätsfaktoren hin, die entweder gemeinsam mit, oder in Abhängigkeit von segmentalen Duplikationen auftreten.

Insgesamt wurde in dieser Arbeit demonstriert, wie durch die Entwicklung und Anwendung einer vielseitigen Datenmanagement- und Analysesoftware die Leistungsfähigkeit der Array-CGH stark erhöht werden kann. Die gezeigten Ergebnisse erlauben darüber hinaus die Schlußfolgerung, dass eine Implementierung der vorgestellten experimentellen Ansätze insbesondere auch beim Studium großer Patientenkohorten stark zur Erleichterung der Identifikation und Untersuchung krankheitsrelevanter chromosomaler Abberationen beitragen wird.