

Ellen Dilly
Dr. med

Genexpressionsanalyse von Harnblasenkarzinomen

Promotionsfach: Labor für Molekulare Onkologie
Doktorvater: unbetreut

125 000 Männer und 54 000 Frauen verstarben im Jahre 2004 laut Weltgesundheitsreport an den Folgen eines Harnblasenkarzinoms.

Hauptursache für das Urothelkarzinom ist der bislang immer noch gesellschaftlich tolerierte Nikotinkonsum. Aktives und passives Rauchverhalten sind gleichermaßen für die Ätiologie verantwortlich. Das häufigste Erstsymptom eines Urothelkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie. 70 Prozent der Patientinnen und Patienten werden primär mit oberflächlichem Urothelkarzinom vorstellig. In der frühzeitigen Diagnose eines noch nicht invasiven Tumors liegt die Chance für eine relativ gute Prognose, die 5-Jahresüberlebensrate ist in diesem oberflächlichen Tumorstadium bei Frauen mit 72% und für Männer mit 78% anzusiedeln. Der bisherige Goldstandard der Diagnostik, die Zystoskopie, bedeutet für Patientinnen und Patienten immer ein invasiver Eingriff. Wünschenswert wäre ein zuverlässiger Tumormarker wie dies beispielsweise der PSA-Wert zur Einschätzung des Vorliegens eines Prostatakarzinoms darstellt.

Mit der vorliegenden Dissertation sollte der Versuch unternommen werden, ein Gen zu finden, das die Funktion eines Markers zur Erkennung eines Tumors im Frühstadium erfüllen könnte.

Für den experimentellen Teil der Genexpressionsanalyse von Harnblasenkarzinomen wurden quantitative Real-time-PCR, Gelelektrophorese und immunhistochemische Färbungen angewandt. Das Expressionsverhalten von 8 Primern wurde an 7 Normal- und 20 Tumorblasenproben mit qRT-PCR getestet. Die Resultate waren für die Gene FGFR3 und SMA5 in ihrer Expression in Tumorblasenproben und für die Gene IL1a, TNFAIP3 und RGS1 in Normalblasenproben aussagekräftig. Die Gelelektrophorese konnte das Expressionsverhalten der Gene SMA5, IL1a, TNFAIP3 und RGS1 bestätigen, die Gene zeigten Hochregulationen wie in der qRT-PCR. Die Anzahl der vorhandenen Normal- und Tumorblasenproben konnte von mir erweitert werden, indem ich bei assistierten Zystektomien Gewebeproben mitnehmen durfte, aus denen ich selbstständig im Labor RNA isoliert habe. Über Reverse Transkriptase konnte cDNA hergestellt werden, die für qRT-PCR und Gelelektrophorese zur Verfügung stand.

Zur weiteren Erforschung auf Proteinebene wurde das Verfahren der immunhistochemischen Färbung angewandt. Aus 70 Paraffinblöcken wurde ein Tissue-Micro-Array erstellt, 68 Proben stammen von Urothelkarzinomen, bei einer Probe handelt es sich um Nierengewebe, eine stammt aus gesunder Blase. Die immunhistochemischen Färbungen erbringen den Nachweis einer verstärkten Expression von FGFR3 in Tumorblasen- und IL1a-Überexpression in Normalblasengewebe.

In der internationalen Literatur gibt es vielversprechende Studienergebnisse für FGFR3, eine starke Expression in oberflächlichen Tumoren gilt als erwiesen. Die im Rahmen der Dissertation untersuchten Gene, die signifikante Ergebnisse geliefert haben, könnten in einem größeren Set von cDNA-Proben weiter verifiziert werden und laut vieler Autoren diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bieten.