



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Genexpressionsanalyse von MDM2, HDMX und seiner Varianten im muskelinvasiven Urothelkarzinom: eine Evaluation des prognostischen Werts**

Autor: Matthias Balk  
Institut / Klinik: Klinik für Urologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Erben

Das Urothelkarzinom ist trotz radikaler operativer Therapie wie der Zystektomie mit hohen Rezidiv-, Progressions- und Mortalitätsraten verbunden. Ein Ansatz zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie ist die molekulare Risikostratifizierung bzw. Subtypisierung. Da in nahezu 50% aller humanen Karzinomerkrankungen TP53 mutiert nachgewiesen wurde, hat es sich in der onkologischen Forschung als eines der Schlüsselproteine etabliert. Mit MDM2 und HDMX betrachteten wir zwei der negativen Regulatoren von p53 im muskelinvasiven Urothelkarzinom nach radikaler Zystektomie mit der Frage der prognostischen Relevanz genauer.

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels qualitativer PCR auf mRNA-Ebene die Genexpression von MDM2, HDMX (MDM4; mouse double minute homolog) und einer mRNA-Splice-Variante von HDMX (mit fehlendem Exon 6) in Urothelkarzinom-Zelllinien und in einer Patientenkohorte retrospektiv gemessen. Es wurde Gewebe von 128 Patienten (98 männlich, 30 weiblich; Alter: Median 66 (39-99) Jahre), die von 1998 bis 2006 bei einem muskelinvasivem Urothelkarzinom mit einer radikalen Zystektomie behandelt wurden, untersucht.

Die Genexpression auf mRNA-Ebene wurde in Korrelation mit histopathologischen Parametern und krebsspezifischen Überleben analysiert. Desweiteren wurde eine in der Literatur beschriebene Ratio aus dem HDMX-Vollängentranskript und der HDMX-Splice-Variante hinsichtlich seiner Aussagekraft als Prognose-Parameter untersucht.

Es konnte die Geneexpression aller untersuchten Varianten im hohen Prozentsatz der Patienten (von 59% bis 69%) nachgewiesen werden. Es fand sich eine Korrelation der Genexpression mit dem Lymphknoten-Status der Patienten und eine mögliche Relevanz für die lymphovaskuläre Invasion. Es zeigten sich jedoch für die Genexpression der einzelnen Gene keine signifikanten Werte für das krankheitsspezifische Überleben der Patienten. Auch die vorbeschriebenen Daten der Ratio aus dem HDMX-Vollängentranskript und der HDMX-Splice-Variante konnten nicht auf das Urothelkarzinom übertragen werden.

Die sensitive Messung der Genexpression auf mRNA-Ebene von MDM2 und HDMX ist standardisiert durchführbar und gibt Hinweise auf die Bedeutung im muskelinvasiven Urothelkarzinom. Der Zusammenhang der untersuchten Genexpression mit dem Lymphknotenstatus eröffnet weitere biologische Fragen für zukünftige Projekte. Die untersuchten Marker könnten sich einfügen in ein Panel verschiedenster Parameter, welche nach einer weiteren Validierung und Charakterisierung ihrer Bedeutung für die lymphatische Metastasierung eine mögliche prognostische Aussage zulassen.