

Thomas Ernst
Dr. med.

Genexpressionsanalyse des Prostatakarzinoms

Geboren am 22.01.1976 in Mannheim
Reifeprüfung am 22.06.1995 in Mannheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis WS 2003/2004
Physikum am 06.04.1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 19.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. med. H.-J. Gröne

Das Adenokarzinom der Prostata gehört zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen des Mannes in der westlichen Welt. Über die Ursache und Pathogenese des Prostatakarzinoms ist nur wenig bekannt. In dieser Studie wurde eine umfassende Genexpressionsanalyse an nicht-metastasierten, unbehandelten Prostatakarzinomen durchgeführt. Neue diagnostische und prognostische Marker könnten die histopathologische Untersuchung in Zukunft ergänzen.

Im ersten Teil der Studie wurde die mRNA-Expression von ca. 12600 verschiedenen Gensequenzen aus 26 menschlichen Prostatagewebeproben (17 Adenokarzinome und 9 Normalproben) mittels Microarray-Technologie (Affymetrix[®]) untersucht. Unter der Durchführung einer hierarchischen Clusteranalyse konnten 63 Gensequenzen identifiziert werden, deren mRNA-Expression in den Tumorproben signifikant höher war (mindestens 2,5-fach, $P < 0,05$) und 153 Gensequenzen, deren Expression in den Tumorproben signifikant niedriger war (mindestens 2,5-fach, $P < 0,05$) als in den Normalproben. Die Ergebnisse zeigten, dass das Prostatakarzinom molekularpathologisch gleichermaßen durch hochregulierte wie herunterregulierte Gene von der histologisch unauffälligen Prostata unterschieden werden kann. Es fanden sich zahlreiche Gensequenzen, die hier erstmals im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom veröffentlicht wurden, wie beispielsweise das Specific granule protein (*SGP28*), die Sperminsynthase (*SMS*) und mehrere Gensequenzen aus der Familie der Histone. Ebenso wurden mRNAs detektiert, die bereits in der Literatur des Prostatakarzinoms beschrieben wurden, wie z.B. die α -Methylacyl-CoA Racemase (*AMACR*), die Fettsäuresynthase (*FASN*) und Hepsin (*HPN*). Einige der in dieser Studie vorgestellten Gensequenzen könnten sich in Zukunft für neue diagnostische und therapeutische Ansätze als nützlich erweisen.

Im zweiten Teil dieser Studie wurde die Untersuchung der Genexpression durch die methodische Verknüpfung von Laser-assistierter Mikrodissektion (P.A.L.M.[®]), linearer mRNA-Amplifikation und Microarray-Technologie auf einzelne Zelltypen der Prostata konzentriert. Die aus den Microarrays gewonnenen Daten wurden mittels quantitativer RT-PCR (LightCycler[®], TaqMan[®]) sowohl für hochregulierte, als auch für herunterregulierte Gensequenzen überprüft und verglichen. Hierbei zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen den beiden angewandten Methoden. Es wurden Genexpressionsprofile in tumorinfiltrierten und tumorfreien Arealen getrennt für epitheliale und fibromuskuläre Zellen analysiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das Prostatakarzinom durch differentielle Genexpressionsveränderungen nicht nur in epithelialen, sondern auch in stromalen Tumorkompartimenten charakterisiert ist. Es wurde demonstriert, dass Microarray-Analysen prinzipiell auch mit geringen Ausgangsmengen an Zellmaterial möglich und daher beispielsweise an klinischem Biopsiematerial durchführbar sind.