

Dietlinde Schullérus
Dr. sc. hum.

Chromosomale Alterationen bei nichtpapillären Nierenzellkarzinomen und Harnblasentumoren

Geboren am: 12. 09. 61
Reifeprüfung: 27. 05. 1982 in Heidenheim
Studiengang der Fachrichtung Biologie vom WS 1988 bis WS 1994
Vordiplom: 20. 07. 1990
Diplom: 25. 01. 1994

Promotionsfach: Humangenetik
Doktorvater: Prof. Dr. W. Buselmaier

In dieser Arbeit wurden chromosomale Alterationen bei nichtpapillären Nierenzellkarzinomen (npNZK) sowie bei Urothelkarzinomen der Harnblase und deren Korrelation zu progressivem Tumorwachstum untersucht. Die Expressionsanalyse von Zytokinen und Wachstumsfaktoren sowie deren Liganden sollte erste Hinweise zur proteinbiosynthetischen Aktivität der Tumorzellen und den damit verbundenen tumorassoziierten Regulationsprozessen geben.

An 105 nichtpapillären Nierenzellkarzinomen wurden die Deletionsraten auf den chromosomalen Regionen 8p12-21.1, 9p21 und 14q24.2-qter mit Hilfe von Mikrosatellitenmarkern ermittelt und die Korrelation zwischen LOH und progressivem Krankheitsverlauf errechnet. Die höchste Korrelation bestand zwischen hohem Tumorstadium sowie fortgeschrittenem Malignitätsgrad und Deletionen auf dem Chromosom 14q. Deletionen auf den Chromosomen 8p und 9p zeigten ebenfalls einen Zusammenhang mit fortgeschrittenem Tumorstadium und hohem Malignitätsgrad. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen dem Tumordurchmesser und LOH auf 8p, 9p und 14q gefunden werden, da große, langsam wachsende Tumoren über einen stabilisierten Genotyp verfügen können, kleine Tumoren hingegen Deletionen enthalten können, die zu progressivem, invasivem Tumorwachstum führen.

An einer Gruppe von 73 Urothelkarzinomen der Harnblase wurden die Chromosomen 3p, 8p, 9p/q, 11p, 13q, 14q, 16q und 17p/q auf chromosomale Veränderungen untersucht und ihre Korrelation zu fortgeschrittenen Tumorstadium, hohem Malignitätsgrad und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen errechnet. Es konnte eine Assoziation zwischen progressivem Krankheitsverlauf und Deletionen auf den Chromosomen 5q, 8p, 13q, 14q und 17p gefunden werden. Große prognostische Bedeutung hat auch der im Rahmen dieser Arbeit gefundene Zusammenhang zwischen LOH (*loss of heterozygosity*) auf 5q und 17p mit dem Auftreten von Metastasen. Die gezielte Mikrosatellitenanalyse auf progressions-assoziierte Deletionen könnte routinemäßig eingesetzt, zur individuellen Prognose eines Patienten führen. Da sie bereits mit geringen DNA-Mengen durchzuführen ist, könnte diese Methode zum Tumor-screening bei Urinsedimenten eingesetzt werden.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie läßt sich die Entwicklung der npNZK sowie die Entwicklung der Urothelkarzinome nachvollziehen. Das seltene zeitgleiche Auftreten beider Karzinome spricht für eine unterschiedliche Entwicklungsgeschichte. Diese Hypothese konnte aufgrund dieser Arbeit untermauert werden. Deletionen von 3p gelten bei npNZK als initiale Deletionen in 98 % der Karzinome, bei Urothelkarzinomen der Harnblase hingegen wurde eine geringe Deletionsrate (25 %) ermittelt, die keine Korrelation zu progressivem Krankheitsverlauf zeigte. Deletionen von 5q gelten bei Urothelkarzinomen als progressions-assoziierte Deletionen, bei npNZK hingegen stellen Duplikationen von 5q initiale chromosomale Veränderungen dar. Deletionen auf Chromosom 9p gelten bei Urothelkarzinomen der Harnblase als initiales Ereignis bei npNZK hingegen stellen sie progressions-assoziierte chromosomale Alterationen dar. Lediglich Deletionen auf Chromosom 8p und 14q konnten als progressions-assoziierte Marker sowohl von Urothel- als auch von nichtpapillären Nierenzellkarzinomen ermittelt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Deletionskartierung und die Bestimmung einer kleinsten gemeinsamen Deletion auf 8p und 14q bei nichtpapillären Nierenzellkarzinomen vorgenommen. Die kleinste gemeinsame Deletion auf dem Chromosom 8p umfaßt das chromosomale Fragment 8p11.1-8p23.3 (35 cM). Die kleinste gemeinsame Deletion auf dem Chromosom 14q umfaßt die chromosomale Region 14q24.2-qter (47cM). In beiden Fällen handelte es sich um sehr große Fragmente, deren genetische Charakterisierung sehr zeitaufwendig wäre. Eine weitere Deletionskartierung dieser Chromosomen an Urotheltumoren könnte zu einer kleineren gemeinsamen Deletion führen.

Eine weitere molekulargenetische Charakterisierung von Nierenzellkarzinome stellt die Expressionsstudie dar. Die Expression der Zytokine IL-6, IL-8, GM-CSF des Wachstumsfaktors EGF-R sowie dessen Liganden EGF, TGF- α wurde an 6-10 Tumoren der vier unterschiedlichen Nierenzellkarzinom-Typen durch RT-PCR untersucht. Der Vergleich zur Expression in normalen Zellen diente als Kontrolle. In Onkozytomen, papillären und nichtpapillären Nierenzellkarzinomen wurde eine konstitutive Expression dieser Zytokine sowie des Wachstumsfaktors festgestellt. In chromophoben Nierenzellkarzinomen hingegen fehlte eine Expression von IL-6, GM-CSF und TGF- α , eine schwache Expression von IL-8 war zu beobachten.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Expressionsstudie hat einen deutlichen Unterschied im Expressionsmuster von chromophoben Nierenzelltumoren im Vergleich zu den übrigen drei Nierenzelltumortypen ergeben. Möglicherweise steht die niedrige Malignität dieser Tumoren mit der fehlenden Expression von IL-6, GM-CSF und TGF- α im Zusammenhang, da sie trotz erheblicher Deletionen (-1; -2; -6; -10; -13; -17; -21; -Y) eine günstige Prognose im Gegensatz zu den papillären und nichtpapillären Nierenzellkarzinomen aufweisen. Die Manipulation der Expression von Wachstumsfaktoren und Zytokinen könnte Ansatzpunkte für eine gezielte Tumorthherapie liefern.

