



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

**Oct-4 Pseudogene und Transkriptvarianten beim Urothelkarzinom:
Regulation bei Chemotherapie-Resistenz und Korrelation mit
onkologischem Outcome**

Autor: Elisabeth Höhn
Institut / Klinik: Klinik für Urologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Erben

Oct-4 ist der entscheidende Transkriptionsfaktor für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz bei embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammzellen. Die Rolle von Oct-4 als prognostischer Marker im Urothelkarzinom wird diskutiert. Neben der Pluripotenz-assoziierten Transkriptvariante Oct-4A sind alternative Transkriptvarianten und homologe Pseudogene bekannt. Ziel der Studie war es daher, die Expression alternativer Oct-4 Transkriptvarianten und Pseudogene im Urothelkarzinom zu quantifizieren und mit dem onkologischen Outcome im Urothelkarzinom nach Zystektomie zu korrelieren. Zudem wurde das Expressionsmuster in chemoresistenten Urothelkarzinom-Zelllinien untersucht.

40 Patienten [m= 29; w=11; medianes Alter: 63,5 (39-84)] wurden retrospektiv analysiert. In Zystektomiepräparaten wurde die Genexpression auf mRNA Ebene nach Extraktion aus Formalin-fixiertem Gewebe mittels Taqman Real-Time PCR (qPCR) unter Verwendung spezifischer Primersequenzen für Oct-4B-Varianten und die Oct-4 Pseudogene PG3, PG4 und PG5 analysiert. Das mediane Follow-Up war 35,5 Monate. Weiterhin wurde die Expression in den Urothelkarzinom-Zelllinien RT4, 5637, RT112, T24 und deren chemoresistenten Sublinien nach Langzeitadaptation an Gemcitabin oder Cisplatin untersucht. Als Kontrolle wurden primäre normale Urothelzellen verwendet. Mittels qPCR konnten Oct-4B Transkriptvarianten und die Oct-4 Pseudogene PG3, PG4 und PG5 sowohl in vitro in humanen benignen und neoplastischen Urothel-Zelllinien, als auch im Tumorgewebe nachgewiesen werden. In den Tumorproben war eine höhere Expression von Oct-4B, PG3, PG4 und PG5 tendenziell mit einem verkürzten Rezidiv-freien Überleben und Gesamtüberleben korreliert. Insbesondere war eine höhere PG4-Expression statistisch signifikant mit einem kürzeren Rezidiv-freien Überleben und Gesamtüberleben verknüpft (jew. $p < 0,05$). Auf Gemcitabin- und Cisplatinchemoresistente Sublinien zeigten eine Herunterregulation von PG3, PG4 und PG5 im Vergleich zu den parenteralen Urothelkarzinom-Zelllinien RT4, 5637 und T24.

Alternative Oct-4B-Varianten und die Pseudogene 3, 4 und 5 werden in chemoresistenten Urothelkarzinom-Zelllinien und FFPE-Urothelkarzinomen unterschiedlich exprimiert. Pseudogen 4 zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Rezidiv-freien Überleben und Gesamtüberleben und sollte daher weiter als prognostischer Marker validiert werden. Diese Studie zeigt, dass transkribierte Oct-4 Pseudogene in der Karzinogenese und Chemoresistenz des Urothelkarzinoms möglicherweise eine Rolle spielen.