



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

**Gene mit regulatorischer Funktion für die exosomale Sekretion:
Welche Rolle spielen sie im Prostatakarzinom?**

Autor: Yannic Meyer
Institut / Klinik: Klinik für Urologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Erben

Aufgrund seiner hohen Prävalenz und Stellung als dritthäufigste Todesursache bei Männern in Deutschland besitzt das Prostatakarzinom eine erhebliche Bedeutung für das Gesundheitssystem. Die Therapieentscheidung bei potentiell kurablen Tumoren, sowie die optimale Therapieauswahl in metastasierten Stadien stellen zentrale Herausforderungen im klinischen Alltag dar. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen, sowie verlässliche molekulare Entscheidungshilfen sind notwendig, um die Versorgung der Patienten zu verbessern.

Die Kommunikation von Tumorzellen mit dem benachbarten, aber auch weiter entferntem Gewebe ist für die Erkrankung von zentraler Bedeutung und neben löslichen Stoffen spielt eine Population von Mikrovesikeln endosomaler Herkunft, die Exosomen, hier eine Rolle. Über die Regulation der Sekretion von Exosomen im Prostatakarzinom ist bisher nur wenig bekannt und daher stellt sich die Frage, welche an der exosomalen Sekretion beteiligten Gene hier alteriert sind.

Mittels Literaturrecherche wurde ein Panel von mit der exosomalen Sekretion assoziierten Genen erstellt. Anhand von Korrelationen mit der Erkrankungsprogression, gemessen an der Zeit bis zum biochemischen Rezidiv, wurden auf Basis eines öffentlich verfügbaren Microarraydatensatzes RAB27A, RAB27B und VPS36 für detailliertere Analysen ausgewählt. In zwei weiteren öffentlich verfügbaren Microarraydatensätzen und einer vor Ort akquirierten sowie einer kommerziell erhältlichen cDNA-Kohorte wurden Assoziationen mit dem lokalen Tumorstadium, der Gewebsdifferenzierung, der Metastasierung, dem Gesamtüberleben und Korrelationen der Genexpression überprüft.

Hier zeigte sich in den Microarraydatensätzen für RAB27A, RAB27B und VPS36 eine Unterexpression in metastatischen Proben und bei Zustand nach hormonablativer Therapie präsentierte sich VPS36 unterexprimiert. Aufgrund ihrer Rolle in der exosomalen Sekretionsmaschinerie und der bisher vor allem als progressionsfördernd erkannten Bedeutung der Mikrovesikel für Tumorerkrankungen ist diese Unterexpression unerwartet. Konkret scheint bei einigen anderen Tumorentitäten eine Überexpression von RAB27A und RAB27B mit dem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert zu sein. Lediglich beim Kolonkarzinom gibt es Studien, die eine Unterexpression im Zusammenhang mit dem Erkrankungsprogress sehen. Dass die drei Gene im Prostatakarzinom herabreguliert sind, erscheint entsprechend plausibel, der Mechanismus dieses Einflusses muss jedoch weiter aufgeklärt werden. Möglicherweise spielt hier die Heterogenität der bisher eher als homogene Population wahrgenommenen Exosomen eine noch zu klärende Rolle.

Eine Assoziation der Expression der drei Kandidatengene mit lokalem Tumorstadium oder dem Grading nach Gleason konnten nicht festgestellt werden. Aufgrund mangelnder Datenpunkte konnte kein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt werden. AR präsentierte sich, wie zu erwarten, in Proben mit Zustand nach Androgenentzug überexprimiert. Die Korrelationsanalysen zeigten für RAB27A, RAB27B und VPS36 Zusammenhänge der Expression untereinander sowie im Falle von RAB27B auch einen Zusammenhang mit der Expression von AR.

Obwohl noch weitere Untersuchungen nötig sind, um die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit zu bestätigen und ihre Mechanismen aufzuklären, liefert diese Studie einen Beitrag zum besseren Verständnis der Tumorbiologie des Prostatakarzinoms und öffnet die Tür zu besserer Diagnostik und Therapie der Krebserkrankung etwas weiter.