



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

**Funktionelle Charakterisierung neuer Genkandidaten exosomaler
Proteine im Prostatakarzinom**

Autor: Frank Waldbillig
Institut / Klinik: Klinik für Urologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Erben

Ungeachtet der hohen Relevanz des Prostatakarzinoms bezüglich Morbidität und Mortalität von männlichen Patienten sind einerseits die bislang etablierten Screening- und Verlaufsparemeter störanfällig, andererseits die Mechanismen der Tumorprogression nur unzureichend bekannt. Zudem fehlen Marker, die eine differenzierte Risikostratifizierung des einzelnen Prostatakarzinoms und somit die Entwicklung individualisierter Therapiekonzepte ermöglichen.

Vielversprechendes Potential zur Lösung dieser Herausforderungen bieten Exosomen. Diese, mit organischem Material der Ursprungszelle beladenen extrazellulären Vesikel werden vermehrt von Tumorzellen ausgestoßen und stehen u.a. im Verdacht in die frühen Schritte der komplexen Metastasierungskaskade verwickelt zu sein. Exosomen können aus nahezu allen Körperflüssigkeiten extrahiert werden, um ein hochaktuelles komplettes Bild der biologischen Potenz des Tumors zu erstellen.

Die Validierungen massenspektrometrisch gewonnener Protein-Expressionsprofilen von PCa Exosomen in publizierten Datensätzen führten zur Identifizierung von fünf, im Prostatakarzinom überexprimierten Genen. Die nachfolgende Untersuchung einer Kohorte mit Prostatakarzinompatienten bestätigte die Überexpression von EEF1A2, FABP5, GNAI1, MPP6 und SMPDL3B in PCa Gewebe. Eine dezidierte Evaluation der Ergebnisse zeigte zudem die stadienabhängige Genexpression von EEF1A2, MPP6 und SMPDL3B im PCa-Gewebe. Diese Ergebnisse geben erste Anhaltspunkte für einen möglichen Einsatz oben genannter exosomenassoziierter Gene sowohl im Rahmen der Karzinomsubtypisierung als auch in der Risikostratifizierung des PCa. Nachfolgend schlossen sich funktionelle Analysen im Hinblick auf, im Rahmen der Metastasierung relevante Prozesse an. Hier konnten proliferationsfördernde Eigenschaften von MPP6 sowie ein positiver Einfluss von EEF1A2, MPP6 und SMPDL3B auf die Migration von Tumorzellen nachgewiesen werden.

Weitere Validierungs- und Charakterisierungsarbeiten zu den PCa-Exosomen vorausgesetzt, könnten EEF1A2, MPP6 und SMPDL3B in Zukunft im Rahmen multifaktorieller Modelle eine Rolle bei der individuellen Charakterisierung des Prostatakarzinoms im Hinblick auf Risikostratifizierung und möglicherweise als Therapieansatzpunkt in einer individualisierten Karzinomtherapie spielen.