



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

**Die vesikourethrale Anastomosenstenose nach radikaler
Prostatektomie: molekulare Analysen eines chronischen Prozesses**

Autor: Kristina Daskalova
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Erben

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Die vesikourethrale Anastomosenstenose (VUAS) stellt eine relevante Komplikation der radikalen Prostatektomie dar, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität des betroffenen Patienten verbunden ist. In anderen Organsystemen wurde eine Aktivierung des Wnt-Signalweges mit einer erhöhten Fibrogenese in Verbindung gebracht. Die Rolle des Wnt-Signalweges bei der Entstehung der VUAS ist bisher nicht untersucht. Ziel dieser Arbeit war durch molekulare Analysen eine Verbesserung des Verständnisses der Entstehungsmechanismen der VUAS zu erreichen.

Dazu wurden Proben aus dem vernarbten Gewebe im Bereich der Stenose und der gesunden Blasenwand von 12 Patienten mit VUAS im Rahmen von transurethralen Inzisionen entnommen. Mittels der Nanostring-Technologie wurden vergleichende mRNA- und miRNA-Expressionsanalysen, sowie nachfolgende Analysen der alterierten Signalwege durchgeführt. Weiterhin wurde die Expression verschiedener Komponenten des Wnt-Signalweges in Blasenwandfibroblasten getestet. Die am höchsten exprimierten Wnt-Liganden wurden in Blasenwandfibroblasten mittels *small interfering RNAs* (siRNAs) herunterreguliert, anschließend wurde die mRNA- und miRNA-Expression in den transfizierten Zellen mittels Nanostring-Analyse untersucht. Mittels Interaktionsanalyse wurden weiterhin Zusammenhänge zwischen miRNA und mRNA herausgearbeitet. Ausgewählte Ergebnisse der Nanostring-Analysen von Patientenproben und Zellen wurden mittels q-RT-PCR validiert.

Im vernarbten Gewebe waren verglichen mit der gesunden Blasenwand 118 Gene differentiell exprimiert. Dazu gehörten SFRP4, IL8, GATA3 und BMP5, die mit Prozessen wie Zellproliferation, Fibrose und Inflammation assoziiert sind. Unter den am stärksten deregulierten miRNAs waren miR-144-3p, miR-429, miR-135a-5p und miR-141-3p, für die bereits andere Studien einen Zusammenhang mit fibrosierenden Erkrankungen wie renaler oder Leberfibrose beschrieben haben. Durch miRNA-mRNA-Interaktionsanalyse wurden 29 der differentiell exprimierten Gene identifiziert, die von diesen miRNAs potentiell reguliert werden. Weiterhin zeigte sich eine starke Deregulation von Signalwegen wie dem Notch-, Hedgehog- und Wnt-Signalweg. In den in-vitro-Experimenten zeigten sich Wnt2B und Wnt5A in den Blasenwandfibroblasten am stärksten überexprimiert. Durch *Knockdown* dieser zwei Wnt-Liganden wurde in den transfizierten Zellen eine Deregulation von mehreren Genen und miRNAs festgestellt, unter anderem miR-1246 und TNFSF10, einem starken Regulator der Apoptose.

Die in der vorliegenden Arbeit identifizierten Gene, miRNAs und Signalwege, die eine Deregulation in VUAS-Gewebe aufweisen, geben einen Einblick in die molekularen Grundlagen dieser Erkrankung. Sie könnten potentiell an ihrer Pathogenese beteiligt sein und Anhaltspunkte für die Entwicklung von neuen Biomarkern und Therapieansätzen bieten. Die Ergebnisse sollten allerdings durch weitere Studien an größeren Fallzahlen validiert werden.