



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

Die ErbB-Rezeptorfamilie und ihre Spleißvarianten im muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase: eine retrospektive molekulare Analyse

Autor: Alexander Fierek
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Erben

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist die vierthäufigste Tumorentität des Mannes und wird in eine nicht-muskelinvasive und eine muskelinvasive Variante unterschieden. Letztere sind deutlich aggressiver und weisen eine schlechtere Prognose auf. Der kurative Therapieansatz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms beinhaltet die radikale Zystektomie mit Lymphadenektomie und eine perioperative Chemotherapie. Mit Ausnahme der PD-L1-Inhibitoren (Pembrolizumab, Atezolizumab) ist keine zielgerichtete Therapie in diesem Tumor etabliert.

EGFR, ErbB-2 / Her2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) und ErbB-3 sind Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie. Alterationen in der Expression dieser Gene stehen im Zusammenhang mit der Entstehung von malignen Erkrankungen und einer schlechteren Prognose im Urothelkarzinom. Neben der Überexpression scheinen Spleißvarianten von Her2 einen entscheidenden Einfluss auf das Verhalten von malignen Zellen zu nehmen. In dieser Arbeit wurde Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe von 124 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase untersucht, die sich in dem Zeitraum von 2008 bis 2012 in Mannheim einer radikalen Zystektomie unterzogen haben. Mit Hilfe einer qRT-PCR wurden die Expression der Gene EGFR, Her2 und ErbB-3 analysiert. Die Analyse der Genexpression erfolgte neben EGFR und ErbB-3 für Her2 mit mehreren Primern, von denen zwei spezifisch für Spleißvarianten (Her2_Exon4/6, Her2_Δ16) waren. Die Stärke der Expression der Gene wurde anschließend mit den klinischen Daten in Bezug gesetzt. Die Ergebnisse wurden durch die Analyse eines publizierten Datensatzes (*The cancer genome atlas*) validiert.

Die verschiedenen Exone von Her2 wurden innerhalb und zwischen den beiden Kohorten unterschiedlich stark exprimiert. Auf RNA-Ebene korrelierte die Expression der Gene Her2 und ErbB-3 signifikant miteinander. In beiden Kohorten stand eine starke Expression der Gene EGFR, Her2 und ErbB-3 mit prognostisch ungünstigen klinischen Parametern im Zusammenhang.

Die Spleißvariante Her2_Exon4/6 konnte in der Mannheimer Kohorte nahezu ubiquitär nachgewiesen werden. Sowohl die absolute als auch die relative Expression dieser Variante ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Her2_Δ16 wurde erstmalig in Gewebe von Patienten, die ein Urothelkarzinom aufwiesen, nachgewiesen. Limitationen liegen in der geringen Fallzahl (7 von 124 Patienten) mit dieser Variante. Die prognostische Rolle der beschriebenen Expressionsveränderungen und der Einfluss der Variante ist vielversprechend erfordert aber weitere multizentrische Validierung.