



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

Die prognostische Assoziation von Transkriptvarianten der FGF-Rezeptorfamilie im muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase: eine retrospektive Genexpressionsanalyse

Autor: Kerstin Kilian
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Erben

Das Harnblasenkarzinom (BC) ist die zweithäufigste maligne urologische Erkrankung. Die häufigste histologische Form des BC stellt das Urothelkarzinom (UC) dar und kann in nicht-muskelinvasiv (NMIBC) und muskelinvasiv (MIBC) unterteilt werden. Die Therapie des MIBC umfasst eine radikale Zystektomie (RC) mit Lymphadenektomie sowie perioperativer Chemotherapie. Zu den im Urothel ausgeprägten Rezeptortyrosinkinasen gehören FGFR2 und FGFR3, welche Mitglieder der FGF-Rezeptorfamilie (Fibroblasten-Wachstumsfaktor) sind. Zu den bekannten molekularen Alterationen dieser Gene gehören Fusionsgene, Mutationen, Amplifikationen und Spleißvarianten, welche mit Tumorgenese und Progression in Verbindung gebracht werden. Im UC wurde ein Isoform-Wechsel des Rezeptors beobachtet sowie die Spleißvariante $\Delta 8-10$ von FGFR3, die noch unzureichend im UC untersucht wurden. FGFR3-TACC3 ist das bekannteste, im UC vorkommende, Fusionsgen mit einer erhöhten Aktivität und somit in der Lage zur Bildung eines potenten transformierenden Onkogens. In dieser Arbeit wurde die FGFR2 und FGFR3 Genexpression im UC mithilfe einer qRT-PCR aus Formalin-fixierten in Paraffin-eingebetteten Gewebeproben von 107 Patienten analysiert, die sich in Mannheim einer RC unterzogen haben. Die Ergebnisse dieser Mannheimer Kohorte konnten mittels eines von *the cancer genome atlas* publizierten Datensatzes, welcher 406 Patienten inkludiert, validiert werden. Die epitheliale IIIb und mesenchymale IIIc Isoformen konnten sowohl von FGFR2 als auch FGFR3 nachgewiesen werden. Dabei spielt eine hohe FGFR2 IIIc Expression besonders im Rahmen eines bereits metastasierten Stadiums der UC Erkrankung sowie eines früheren Versterbens der Patienten eine prognostisch schlechte Rolle. Mithilfe einer uni- und multivariablen Analyse konnte darüber hinaus eine hohe FGFR2 Expression als einziger unabhängiger prädiktiver Faktor für ein kürzeres Gesamtüberleben identifiziert werden. Die Spleißvariante FGFR3 $\Delta 8-10$ konnte in dieser Arbeit erstmals in UC Tumorgewebe nachgewiesen werden und wurde von 75% der Patienten exprimiert. Da die klinische Rolle dieses löslichen Rezeptors noch nicht geklärt ist, muss der Einfluss der Variante in weiteren Studien mit Blick auf eine mögliche therapeutische Intervention analysiert werden. Eine differentielle Genexpression von FGFR3 konnte in 6 Patienten identifiziert werden. Um mögliche neue Fusionspartner von FGFR3 im UC zu identifizieren, werden die Proben mit weiteren Techniken wie der RNA-Sequenzierung untersucht. Somit könnten mögliche neue Fusionsgene von Bedeutung für Patienten mit UC sein und potenzielle Therapieziele z.B. mit Tyrosinkinaseninhibitoren darstellen.