



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

**Molekulare Charakterisierung der 17q12-21, 7p11.2 und 8q22.2
Regionen und deren prognostische Assoziationen im
Muskelinvasiven Harnblasenkarzinom**

Autor: Daniel Uysal
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Erben

Karzinome der Harnblase sind eine der häufigsten malignen Erkrankungen in den Industrienationen. Bei Muskelinvasion des Tumors ist die radikale Zystektomie die Therapie der Wahl. Dennoch kommt es häufig zum Rezidiv oder Progress der Erkrankung. Die Risikoabschätzung fußt auf histopathologischen Kriterien und ist mit Unsicherheiten behaftet. Eine molekulargenetische Risikostratifizierung könnte eine zuverlässigere Überlebensprognose und personalisierte Therapie ermöglichen. Hierbei stellen Amplifikationen chromosomaler Regionen, wie zum Beispiel der ERBB2 (HER2, 17q12) Locus, trotz ihrer Häufigkeit im Muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, einen wenig erforschten Anteil der genetischen Alterationen dar. Sie zeigen als gemeinsames „Amplikon“ häufig koamplifizierte Gene mit potentieller Relevanz und eine spezifische Architektur. Ziel dieser Arbeit war daher eine umfassende molekulare Charakterisierung der Regionen 17q12-21, 7p11.2 und 8q22.2 auf DNA- und RNA-Ebene und die Detektion möglicher prognostischer Marker im Muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Für die 17q12-21 Region (Amplikon) wurde die mRNA-Expression von acht Genen mittels RT-qPCR in Gewebeproben von 91 Patienten (25% weiblich, medianes Alter 71 Jahre) untersucht und die Ergebnisse der Amplikonstruktur und prognostischen Assoziation entitätsübergreifend in drei öffentlich verfügbaren und bereits publizierten Datensätzen aus dem The Cancer Genome Atlas (Harnblase: n=357, Brust: n=1074, Magen: n=404) validiert. Außerdem wurde die prognostische Assoziation von EGFR (7p11.2) und seinen Liganden AREG und EREG auf mRNA-Ebene in 92 Patienten untersucht und in der TCGA Blasenkarzinomkohorte (n=334) und der Chungbuk Kohorte (n=60) validiert. Zudem wurde die Copy number von ERBB2 (n=72) und EGFR (n=52) mittels Taqman Copy Number Assays gemessen. Die 8q22.2 Region wurde in silico in der TCGA Blasenkarzinomkohorte (n=357) analysiert und mittels RT-qPCR in FFPE-Gewebeproben von 46 Patienten validiert. Eine Überexpression der 17q12-21 Gene PNMT, ERBB2, MIEN1 und GRB7 war mit einem signifikant verschlechterten Gesamtüberleben in der univariablen sowie für PNMT in der multivariablen Analyse der Mannheimer Kohorte assoziiert. Während in der TCGA Blasenkrebskohorte für TCAP und PNMT ein signifikant besseres Gesamtüberleben in der univariablen Analyse gezeigt werden konnte, war STARD3 ein unabhängiger signifikanter Prädiktor für das krankheitsfreie Überleben. Im Magenkarzinom prognostizierte eine PPP1R1B-Überexpression als unabhängiger signifikanter Faktor ein besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben. Diese Arbeit zeigt erstmalig entitätsübergreifend Ähnlichkeiten der Amplikonstruktur des 17q12-21 Amplikons. Hierbei konnten in einigen Genen Expressionsunterschiede und entitätsspezifische histopathologische Assoziationen beobachtet werden. In der TCGA und der Chungbuk Kohorte war eine EGFR-Überexpression mit signifikant schlechterem Überleben assoziiert. Eine AREG-Expression oberhalb von 25% war in der Mannheimer Kohorte ein unabhängiger Prädiktor für ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben. Für die 8q22.2 Region konnte erstmalig eine unabhängige schlechtere Prognose der OSR2-Überexpression für das krankheitsfreie Überleben gezeigt werden. Zusammenfassend können PNMT, AREG und OSR2 vielversprechende prädiktive Marker für das Überleben nach radikaler Zystektomie sein. Validierungen in großen, multizentrischen Kohorten sind notwendig.