



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

Extrazelluläre Vesikel als Mediatoren invasions- und metastasierungsfördernder Prozesse im Urothelkarzinom der Harnblase

Autor: Vanessa Thomas
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Erben

Das muskelinvasive Blasenkarzinom (MIBC) ist aufgrund seiner hohen Prävalenz, Mortalitätsrate, häufiger Rekurrenz und Progression bedeutend für das Gesundheitssystem. Eine lymphogene Metastasierung ist im MIBC zentral für eine reduzierte Prognose. Zur Verbesserung der Behandlungsoptionen ist ein tiefergehendes Verständnis der Mechanismen im Rahmen der Tumorentstehung, Progression und Metastasierung notwendig. Relevant für Tumorphagenese und Progression ist die interzelluläre Modulation verschiedener Zellpopulationen untereinander durch extrazelluläre Vesikel (EVs) als Kommunikationsvehikel.

In dieser Studie wurde die Fähigkeit von EVs maligner bzw. benigner Urothelzellen zur Modifikation des physiologischen und genetischen Profils lymphatischer Endothelzellen untersucht und differentiell exprimierte Gene (DEGs) bezüglich ihres Potentials als Prognosefaktoren im MIBC analysiert.

Eine Behandlung mit urothelialen EVs induzierte in den LECs eine signifikante Steigerung der Viabilität, die Wundheilungsrate wies dagegen keine signifikante Veränderung auf. In der Genexpressionsanalyse per quantitativer Polymerasekettenreaktion konnten in Abhängigkeit der EV-Ursprungszellen und der Behandlungsdauer gesteigerte relative Genexpressionsraten (RGE) folgender Gene nachgewiesen werden: MKI67, OCLN, PDPN und TJP.

Das n-Counter Genexpressionspanel zeigte in LECs nach Inkubation mit malignen urothelialen EVs 30 DEGs auf; 27 davon mit einer gesteigerten und 3 mit einer reduzierten Expressionsrate.

Zur Validierung dieser Ergebnisse erfolgten uni- und multivariable in silico Analysen in der TCGA-MIBC-Kohorte. Hierdurch wurden signifikante Korrelationen der untersuchten Genkandidaten zu den folgenden klinisch-pathologischen Faktoren aufgezeigt: Geschlecht (*VEGFA*, *GNA11*, *PDPN*), T-Stadium (*COL5A1*, *FN1*, *FLNC*, *IL1R1*, *PDPN*, *PDGFC*, *LTBP1*, *LYVE1*, *MAPK1*, *RHOA*, *VEGFA*, *MECOM*, *DUSP4* und *CCND1*), Nodalstatus (*IL1R1*, *FLNC*, *FN1*, *COL5A1*, *PDGFC*, *LTBP1*, *FGF12*, *VEGFA*, *TLR4* und *CDC14B*), angiolymphatische Invasion (*IL1R1*, *FLNC*, *FN1*, *COL5A1* und *VEGFA*).

In der univariablen Analyse wiesen folgende Parameter und Gene eine signifikante Assoziation zum Gesamtüberleben auf: T-Stadium, Nodalstatus, angiolymphatische Invasion, *FLNC*, *PDGFC*, *CUL1*, *COL5A1*, *LYVE1*, *LTBP1*, *FN1*, *PDPN*, *GLI3*, *IL1R1*, *FGF12*, *MECOM*, *VEGFA* und *AGK*. Für das krankheitsfreie Überleben zeigte die univariable Analyse signifikante Assoziationen mit: T-Stadium, Nodalstatus, angiolymphatischer Invasion, *FLNC*, *LTBP1*, *MAPK1*, *COL5A1*, *PDGFC*, *FN1*, *LYVE1*, *CDC14B*, *IL1R1*, *GLI3* und *VEGFA*. In der multivariablen Analyse konnten eine angiolymphatische Invasion, *GLI3* und *MECOM* als unabhängige prognostische Marker für das Gesamtüberleben bzw. *PDPN* und *CCND1* für das Krankheitsfreie Überleben nachgewiesen werden. *LTBP1*, *CUL1* und *FN1* wurden in dieser Studie erstmals als potenzielle Biomarker des MIBCs identifiziert.

In der vorliegenden Arbeit konnte das Potential von Tumor-EVs zur prokanzerogenen Modulation von Lymphendothelzellen beleuchtet werden und eine Bewertung der modulierten Genexpressionen für die Patientenprognose im MIBC erfolgen.

In Zukunft bedarf es einer weiteren Definition subgruppen-spezifischer EV-Charakteristika und -Funktionen, um zu einem verbesserten biologischen Verständnis ihrer Rolle im MIBC beizutragen. Perspektivisch können die hier vorgestellten Ergebnisse zur Erschließung diagnostischer und therapeutischer Anwendungsgebiete und somit zur verbesserten personalisierten Risikostratifizierung und Therapie im MIBC beitragen.