



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

**Humane endogene Retroviren im Urothelkarzinom –  
Expressionsanalysen in malignen und benignen Blasenzelllinien**

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

Die hier vorgelegte Dissertation befasst sich mit der Analyse der Expressionsmuster humaner endogener Retroviren, Immun-, sowie Hypoxiemarkern in drei verschiedenen Blasenzelllinien, sowie deren Assoziation mit dem molekularen Subtyp und der Immunevasion des Urothelkarzinoms. Der genaue Einfluss der endogenen Retroviren auf das Tumorgeschehen ist bisher nicht klar und insbesondere im Urothelkarzinom nicht ausreichend untersucht.

Für die Arbeit wurden zwei maligne (RT112, SCaBER) und eine benigne Zelllinie (UROtsa) für 48 Stunden in hypoxischen Bedingungen (3 % O<sub>2</sub>) kultiviert und anschließend nach Reoxygenierung die RNA isoliert, komplementäre DNA synthetisiert und per Real-Time PCR Expressionsanalysen durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde bei normoxischen Bedingungen (21 % O<sub>2</sub>) kultiviert. Neben den endogenen Retroviren ERV-3, ERV-W, ERV-K (env und pol Region) wurden drei Marker für den molekularen Subtyp, zwei Marker für die Immunantwort, ein Marker für die Nekroptose, sowie zwei Hypoxiemarker analysiert.

Eine signifikante Steigerung der Hypoxiemarker HIF1 $\alpha$  in RT112-Zellen und GLUT1 in SCaBER-Zellen ließ eine erfolgreiche Hypoxie vermuten.

Die Expressionsmuster der ERV waren im Vergleich zu den anderen untersuchten Genen gering, unterschieden sich untereinander aber signifikant. Eine Veränderung durch die Hypoxie konnte jedoch nicht bei allen ERV und in allen Zelllinien nachgewiesen werden.

In diesem präklinischen in vitro Modell bestätigten sich die in der Literatur beschriebenen Expressionsmuster der subtypspezifischen Gene und der Immungene. In der basalen Zelllinie wiesen die ERV eine signifikant stärkere Expression auf als in den anderen Zelllinien. Unter hypoxischen Bedingungen zeigten die luminalen RT112 Zellen eine signifikante Steigerung von KRT5 als Marker für den basalen Subtyp, während GATA3 und KRT20 als luminale Marker eine Tendenz zur verminderten Expression hatten. Das die Immunevasion fördernde PD-L1 war in den malignen Zellen signifikant höher exprimiert als in der benignen Zelllinie. Unter hypoxischen Bedingungen wurde es in RT112 zusätzlich vermehrt exprimiert. Hier zeigte sich auch eine signifikant positive Korrelation mit ERV-Kpol.

Die Daten sprechen für eine Assoziation der Expressionsmuster der ERV mit der Tumorprogression. Die Veränderungen der molekularen Marker und von PD-L1 könnten auf einen potentiellen Zusammenhang zwischen den ERV und der Immunevasion des Tumors hindeuten.