

Susanne Pungs

Dr. med. dent.

Genomische und proteomische Analysen zur pathogenetischen Bedeutung der Proto-Onkogene *BIRC5* und *hTERT* bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region durch Gewebemikroarraytechnologie

Geboren am 29.01.1968 in Kobe – Japan.

Studiumabschluss am 21.11.1999 an der Bundesuniversität von Pernambuco, Brasilien.

Promotionsfach: Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Kolja Freier

Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region sind invasive epitheliale Neoplasien, die in der Mundhöhle, dem Pharynx und dem Larynx auftreten und eine Neigung zur frühen ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung besitzen. Mit einer Inzidenz von über 600.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit sind sie die sechsthäufigste Tumorentität des Menschen. Überrepräsentationen der chromosomalen Regionen 5p und 17q25 wurden häufig mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region in Verbindung gebracht. Innerhalb dieser chromosomaler Regionen liegen Kandidatengene die ursächlich an der Entstehung und Progression dieser Tumoren beteiligt sein könnten. In der vorliegenden Studie wurden die Gene *BIRC5* und *hTERT* in einem repräsentativen Tumorkollektiv mittels Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) und Immunhistochemie (IHC) auf einem Gewebemikroarray mit insgesamt 296 Mundhöhlenkarzinomen und 105 Pharynx und Larynxkarzinomen untersucht. *BIRC5*-Zugewinne wurden in 66,1% (150/227) der Fälle detektiert. *BIRC5*-Zugewinne korrelierten mit fortgeschrittenen UICC-Stadium ($p=0,003$) und mit der Existenz von Lymphknotenmetastasen ($p=0,001$). Erhöhte Expression von Survivin wurde in 67,3% (169/251) der Fälle beobachtet. In der multivariate Analyse korrelierte es mit einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nach 5 und nach 10 Jahren. Bei einer Subgruppe von Patienten, die mit einer Strahlentherapie behandelt wurden ($n=121$), zeigte sich die erhöhte Expression von Survivin als ein Prädiktor eines besseren Gesamtüberlebens nach 5 ($p=0,004$) und 10 Jahren ($p=0,002$). Die Prävalenz der *hTERT*-Zugewinne war signifikant geringer in Mundhöhlenkarzinomen (57,6% (110/191)) als in Pharynx und Larynxkarzinomen (69,1% (56/81)) ($p=0,049$). Demgegenüber war die Häufigkeit einer erhöhten Expression von *hTERT* größer bei Mundhöhlenkarzinomen (71,1% (155/218)) als bei Pharynx und Larynxkarzinomen (36,0% (35/89)) ($p<0,001$). Auf der Grundlage unserer Daten könnte man spekulieren, ob die durch Survivin induzierte erhöhte Proliferationsaktivität der Tumorzellen zu einer erhöhten Empfindlichkeit für strahlungsinduzierte Zellschäden führen könnte. Dies könnte erklären, warum Patienten, die zur Behandlung von Primärtumoren einer Strahlentherapie unterzogen wurden, eine bessere allgemeine Überlebenschance hatten. Wenn sich die Hypothese in weiteren funktionellen Analysen verifizieren ließe, dass die Überexpression von Survivin ein Prädiktor für das Ansprechen von Bestrahlung ist, könnte sich mit Survivin ein viel versprechender

Ansatz eröffnen, der in prospektiven, kontrollierten klinischen Studien evaluiert werden sollte, um Patienten auszuwählen, die beim klinischen Management von der Strahlentherapie profitieren würden. Schließlich liefern die Daten der vorliegenden Arbeit weitere Hinweise auf die signifikante Beteiligung von hTERT in einem früheren Stadium der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen. Aus zwei Gründen ist anzunehmen, dass hTERT an der frühen Tumorgenese der Mundhöhlenkarzinome beteiligt ist: zum einen weil kein Unterschied in der hTERT-Expression zwischen frühen und fortgeschrittenen Tumoren detektiert wurde, zum andern weil die erhöhte Expression von hTERT schon bei Präkursorläsionen der Mundhöhle nachweisbar ist. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Expression von hTERT ein bedeutender diagnostischer Marker bei der Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen sein könnte.