



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

**Effekte des selektiv antineoplastischen Wirkstoffs Sulindac Sulfone
auf die Adhäsionsproteine beta-catenin und E-Cadherin der Kopf-
Hals-Tumorzelllinien (UMSCC) 11 A und 14 C**

Autor: Johannes David Schultz
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Naim

Kopf-Hals-Tumore stellen 5 % aller Krebserkrankungen in Europa und den USA dar. Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches sind heute die sechsthäufigste Malignomerkkrankung weltweit, mit 1998 mehr als 500 000 weltweit diagnostizierten Fällen. Die überwiegende Mehrzahl der Kopf-Hals-Tumore sind mit 95 % Plattenepithelkarzinome. Trotz großer Fortschritte in allen Therapie-Modalitäten haben sich die Überlebensraten für Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches in den letzten zehn Jahren nicht signifikant verbessert. Ziel der Untersuchung war die in vitro Charakterisierung des Expressionsverlaufes zelladhäsiver Proteine, E-Cadherin und β -catenin, sowie die Quantifizierung apoptotischer Prozesse in Abhängigkeit der Sulindac Sulfone Applikation in den UMSCC Tumorzelllinien 11 A und 14 C. Die Tumorzellen wurden mit steigenden Sulindac Sulfone Konzentrationen (100 μ mol, 200 μ mol, 400 μ mol, 600 μ mol, 800 μ mol) inkubiert und nach 8, 24 und 48 Stunden durch immunhistochemische Untersuchungen, ELISA und Western Blot analysiert. β -catenin ist ein multifunktionales Protein mit proto-onkogenem Charakter. Es fungiert als Funktionsträger innerhalb einer suffizienten Zelladhäsion und induziert die Expression proliferativer Gene. Erhöhte, zelluläre β -catenin Spiegel bedeuten einen steigenden Proliferationsdruck und Entdifferenzierung, sowie ein gesteigertes, invasives Potential bei diversen Tumorentitäten. E-Cadherin ist transmembranärer Bestandteil des Adhärenzkontaktes, welcher als Adapterprotein über die Interaktion mit dem Filamentsystem und Mikrofilamentsystem epithelialer Zellen und extrazellulärer Liganden, Zell-Matrix und Zell-Zell-Verbindungen formt und Garant für die Stabilität der Gewebsarchitektur ist. Die Untersuchungen ergaben eine hochsignifikante Reduktion der β -catenin Expression mit steigender Inkubationsdauer und applizierter Dosierung Sulindac Sulfones verglichen mit den Negativkontrollen. Analog führte die Applikation Sulindac Sulfones zu einer signifikanten Minderung des Gesamtproteins, was mit induzierten, apoptotischen Prozessen im Einklang zu stehen schien. Das Expressionsmuster der Zielgröße E-Cadherin zeigte einen konträren Verlauf und war mit einer hochsignifikanten Expressionszunahme des Zelladhäsionsmoleküls in Relation der Dosis und Zeit zu dokumentieren.

Diese Beobachtung legten die Hypothese des Wegfall eines Malignitätskriterium nahe, welche durch die Reduktion bzw. Stabilisierung eines protoonkogenen Faktors, β -catenin, und die Minderung der daran gekoppelten, transaktivierenden Aktivität gegenüber proliferativer Gene realisiert wurde. Festzuhalten blieb weiterhin, dass durch die Sulindac Sulfone bedingte Stabilisierung bzw. Mehrexpression E-Cadherins eine Membranspezialisierung zum einen, zum anderen eine erhöhte Adhärenz im Gewebeverband erreicht wurde und dadurch per definitionem auch in dieser Hinsicht ein Malignitätskriterium entfiel.

Die hier erhobenen Untersuchungsergebnisse könnten eine Grundlage zukünftiger, chemopräventiver Ansätze und kombinatorischer, chemotherapeutischer Strategien bei Plattenepithelkarzinomen darstellen.