



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

**Analyse der Expression und Sekretion von PDGF und
Untersuchung des PDGF-Rezeptors als Ziel einer VEGF-vermittelten
anti-angiogenetischen Therapie bei Kopf-Hals-Karzinomen**

Autor: Birgit Ursula Bran
Institut / Klinik: Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. Riedel

Angiogenese gilt als eines der Schlüsselphänomene für die Entwicklung und das Wachstum maligner Tumoren. Zwei der wichtigsten proangiogenetischen Faktoren sind der „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) und der „Platelet-derived Growth Factor“ (PDGF). Eine erhöhte VEGF- sowie VEGF-Rezeptor-Expression konnte in Tumorzellen vielfach nachgewiesen werden. Über die Rolle von PDGF bei Kopf-Hals-Karzinomen ist wenig bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde PDGF mittels in-vitro Untersuchungen an Zellkulturen von Kopf-Hals-Karzinomzelllinien sowie an Serumproben von Kopf-Hals-Patienten untersucht. Diese Serumanalysen sollten auch dazu dienen, PDGF auf seine Eignung als Tumormarker zu bewerten. Dazu wurden etablierte Kopf-Hals-Karzinomzelllinien (UM-SCC-Linien) auf die Expression von PDGF-mRNA sowie auf die Sekretion von PDGF untersucht. Durch diese Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass Kopf-Hals-Karzinomzellen sowohl PDGF exprimieren als auch sezernieren. Diese Ergebnisse wurden durch Untersuchungen der Serumproben bestätigt. Die Tumorpatienten (n=88) wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten (n=46) signifikant erhöhte PDGF-Serumwerte auf. Die erhobenen PDGF-Serumkonzentrationen wurden anschließend einer statistischen Korrelationsanalyse unterzogen, um Zusammenhänge zwischen PDGF-Serumwerten und klinisch-pathologischen Parametern wie Tumorlokalisation, Tumorgroße/ T-Wert, histologisches Grading, Lymphknotenbefall oder Stadium zu evaluieren. Hierbei konnte keine signifikante Korrelation zwischen klinisch-pathologischen Parametern und der PDGF-Serumkonzentrationen hergestellt werden. Anhand dieser Daten scheint PDGF daher als Tumormarker nur bedingt geeignet. In einem weiteren Schritt sollte die Rolle von PDGF und des PDGF-Rezeptors (PDGF-R) als Angriffspunkt für anti-tumoröse und anti-angiogene Therapie bei Kopf-Hals-Karzinomen untersucht werden. Als Basis dieses Schrittes wurde der Arbeit die Hypothese zu Grunde gelegt, dass es einen autokrinen Loop im PDGF/ PDGF-R-System und einen parakrinen Loop zum VEGF/ VEGF-Rezeptor (VEGF-R)-System bei Kopf-Hals-Karzinomen gibt. Zur Untersuchung dieses Effektes wurden Kopf-Hals-Karzinomzellen (UM-SCC-Zelllinien) mit Imatinib (Gleevec, STI 571), einem selektiven Tyrosin-Kinase-Inhibitor inkubiert, der unter anderem sehr potent den PDGF-Rezeptor blockiert. Die Zellen wurden mittels RT-PCR auf ihre Expression von PDGF und VEGF sowie mittels ELISA auf die Sekretion von PDGF und VEGF untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die PDGF-Rezeptor-Blockade zu einer deutlichen Reduktion der Sekretion von PDGF sowie von VEGF führt. Für VEGF konnte dies auch auf mRNA-Ebene bestätigt werden. Diese Resultate deuten darauf hin, dass es einen autokrinen Loop im PDGF/ PDGF-R-System sowie einen parakrinen Loop zum VEGF/ VEGF-R-System bei Kopf-Hals-Karzinomzellen gibt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch eine Inhibition des PDGF-Rezeptors eine gleichzeitige Down-Regulation von PDGF und VEGF möglich ist. Die Möglichkeit, mit einem Wirkstoff gleichzeitig zwei zentrale Tumorproliferations- und Tumorangiogenese-Faktoren zu hemmen, stellt möglicherweise einen neuen Ansatz für anti-tumoröse und anti-angiogene Therapie bei Kopf-Hals-Karzinomen dar.