



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

Expression von Zelladhäsionsmolekülen in Prostatakarzinomen mit neuroendokriner Tumordifferenzierung

Autor: Özden Cuhadaroglu
Institut / Klinik: Institut für Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Grobholz

Neuroendokrin (NE) differenzierte Tumorzellen können häufig in diesen Prostatakarzinomen nachgewiesen werden. Die Funktion dieser NE differenzierten Zellen im Tumorgewebe ist nicht vollständig untersucht. Es gibt Hinweise für eine proliferative Wirkung auf das benachbarte exokrine Tumorgewebe. Der Verlust von Zelladhäsionsmolekülen, wie dem E-Cadherin oder β -Catenin, ist ein entscheidender Faktor für die Invasions- und Metastasierungsbereitschaft eines Tumors. Als potentielle Induktoren eines invasiveren Verlaufs im Prostatakarzinom wurden in der vorliegenden Arbeit die aberrante Expression von Zelladhäsionsmolekülen in exokrinen und NE differenzierte Tumorzellen analysiert. Dazu wurden 102 unbehandelte Prostataektomiepräparate immunhistochemisch untersucht, um den Zusammenhang zwischen dem Grad der NE Tumordifferenzierung und dem Grad der aberranten Zelladhäsionsmolekülexpression darzustellen. Anschließend wurden die Tumoren an Hand ihres NE Differenzierungsgrades nach der „Hot spot“ Methode in HNE (≥ 30 NE Tumorzellen/standardisiertem Areal) und LNE Fälle (< 30 NE Tumorzellen/standardisiertem Areal) unterteilt. An dieser Fallzahl konnte gezeigt werden, dass eine aberrante E-Cadherin und β -Catenin Expression in der überwiegenden Anzahl der Tumoren zu finden war. Für E-Cadherin war die aberrante Expression in 72,7 % und für β -Catenin in 90,2% der untersuchten Präparate nachzuweisen. In HNE Tumoren jedoch eine signifikant höhere aberrante Expressionsrate der Zelladhäsionsmoleküle als in den LNE Fällen ($p=0.010$ für E-Cadherin und $p=0.016$ für β -Catenin). Ferner zeigte sich, dass die NE Tumorzellen selbst keine E-Cadherin oder β -Catenin Expression aufweisen und sie zu fast 80% an der Invasionsfront des Tumors lokalisiert sind. Eine Korrelation zwischen dem Tumorstadium, bzw. -stadium und sowohl der aberranten Zelladhäsionsmolekül Expression als auch den HNE Fällen lies sich nicht feststellen. Die hier dargestellten in vitro Untersuchungen zeigten durch den Einsatz von Western Blot, RT-PCR und immunhistochemischer Analysen an den Prostatakarzinom Zelllinien DU 145, PC3, LNCaP und den NE differenzierten LNCaP, dass die Zelladhäsionsmolekülexpression in den aggressiveren Zelllinien DU145 und PC3 im Vergleich zu den LNCaP Zellen vermindert ist. Die Umdifferenzierung der LNCaP Zellen in NE Tumorzellen führte in diesen Zellen ebenso zur einer Verminderung ihrer Zelladhäsionsmolekülexpression. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass eine gewisse Anzahl an NE differenzierten Tumorzellen im Prostatakarzinom durch eine parakrine Wirkung zu einer Reduktion der Zelladhäsionsmoleküle im exokrinen Gewebe führt. Sie zeigten selber aber keine Expression von Zelladhäsionsmolekülen. Der Verlust oder die Reduktion der Zelladhäsionsmoleküle bietet den Zellen eine potentielle Möglichkeit zu migrieren und bietet gleichzeitig dem gesamten Tumor durch parakrine Sekretion bioaktiver Substanzen eine größere Bereitschaft zur Invasion. Somit können sie zum einen durch ihre Mobilität infolge der fehlenden Zelladhäsionsmoleküle ein Teil der Invasion sein und zum anderen als regulatorische Zellen, als steuernder „Motor“, agieren. Damit spielen NE differenzierte Tumorzellen offenbar für die Aggressivität des Prostatakarzinoms eine entscheidende Rolle.