



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

**Analyse der Expression von proangiogenetischen Faktoren
und Proteinasen unter verschiedenen Chemotherapieregimen
in Kopf-Hals-Karzinomen**

Autor: Sarah Elena Rotunno
Institut / Klinik: Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Alexander Sauter

Meist bedingt durch Rauchen und zusätzlichen Konsum von Alkohol erkranken jährlich 15.000 Menschen in Deutschland an einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtrakts (HNSCC) und fast jeder zweite stirbt im zeitlichen Verlauf an dieser Erkrankung. Trotz der vielfältigen Therapiemodalitäten blieb die Überlebensrate der Betroffenen in den letzten vier Jahrzehnten nahezu unverändert. Eine bessere Behandlungsmöglichkeit erhofft man sich heute durch die Etablierung neuer Strategien, wobei eine Hemmung der Angiogenese hierbei im Vordergrund steht. Malignes Tumorgewebe neigt verstärkt zur Gefäßneubildung, wodurch dessen Wachstum sowie dessen Metastasierung und die Entstehung von Rezidiven begünstigt wird. Dafür ursächlich gilt eine Vielzahl proangiogenetischer Faktoren wie VEGF - vascular endothelial growth factor - und PDGF - platelet-derived growth factor -, die von HNSCCs in erhöhtem Maße exprimiert werden. Weiterhin wird die Tumorphiliferation entscheidend durch die Fehlexpression und Fehlfunktion von Regulatorproteinen, wie den Rezeptor-Proteintyrosinkinase (RPTKs) PDGF-R α und β sowie c-kit unterstützt. Aber auch die Überexpression von Matrixmetalloproteinase (MMPs) scheint eine wichtige Rolle zu spielen, indem diese Enzyme für einen verstärkten Gewebeumbau sorgen und damit die Ausbreitung der Geschwulst erleichtern. Vorausgegangenen Studien zufolge konnte dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib zum einen eine hemmende Wirkung bezüglich der Rezeptoren c-kit, PDGF-R α und PDGF-R β nachgewiesen werden und zum anderen konnte dessen Kombination mit dem Chemotherapeutikum Cisplatin zu einer erhöhten Proliferationshemmung von HNSCCs beitragen. Daher galt es in dieser Arbeit herauszufinden, ob die Kombination der Substanzen Imatinib und Carboplatin (ein Abkömmling des Cisplatin) ebenfalls einen antiproliferativen Effekt auf die hier untersuchten Kopf-Hals-Tumorzelllinien (UMSCC 11B, 14C und 22B) ausübt. Hierzu wurden die Tumorzellen verschiedenen Konzentrationen der einzelnen Substanzen sowie deren Kombinationen über 10 Tage ausgesetzt. Durch die Bestimmung der Faktoren PDGF, PDGF-R α und β , MMP-2, MMP-14, VEGF und c-kit zum einen direkt in den Karzinomzelllinien über Immunhistochemie und ELISA und zum anderen auf nukleärer Ebene mithilfe der qualitativen und quantitativen PCR sollte die Wirkung der beiden Substanzen auf die Expression dieser Faktoren quantifiziert werden.

Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass HNSCC-Zelllinien sowohl VEGF, PDGF, PDGF-R, c-kit als auch MMPs exprimieren. Insbesondere die Bildung des VEGFs und der MMPs ließ sich durch die Inkubation mit Carboplatin und Imatinib signifikant unterdrücken. Dies ist essentiell für die Behandlung von HNSCCs, denn die Überexpression dieser Faktoren bedingt den hohen Vaskularisierungsgrad von Kopf-Hals-Tumoren sowie deren Fähigkeit schnell in Lymphknoten zu metastasieren und damit die Prognose der Patienten bedeutend zu beeinflussen. Da PDGF als Induktor der VEGF-Expression gilt, scheint Imatinib über die Hemmung der PDGF-Rs zusätzlich auch die VEGF-Expression zu supprimieren. Daher ist anzunehmen, dass Imatinib einen hemmenden Einfluss auf das Tumorstadium hat, indem es durch Blockade der Signaltransduktion von RPTKs wirkt und dadurch sowohl antiangiogenetische als auch antiproliferative Eigenschaften annimmt. Dass Carboplatin alleine nahezu keine Wirkung zeigte, legt die Vermutung nahe, dass es einen Synergismus zwischen Imatinib und dem Platinderivat geben muss, der möglicherweise in Zukunft erfolgreich für die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren genutzt werden kann.