

Clemens Franz  
Dr. med.

## **Analyse der multiplen Chemotherapieresistenz und deren Modulation durch Sorafenib bei hepatozellulärem Karzinom**

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schemmer, MBA

In dieser Arbeit konnte erstmalig die Veränderung der multiplen Chemotherapieresistenz von hepatozellulären Karzinomzelllinien durch den Multikinase-Inhibitor Sorafenib aufgezeigt werden. Dabei besitzen die Karzinomzellen transmembranäre, ATP-verbrauchende Transportproteine (ABC-Transporter), die eine Entgiftung der Zellen durch vermehrten Efflux von toxischen Substanzen wie Chemotherapeutika erzielen. Diese Eigenschaft wird unter anderem für die geringe Erfolgsrate systemischer Chemotherapien bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) verantwortlich gemacht.

Experimentell wurden hepatozelluläre Karzinomzelllinien hinsichtlich der Gen- und Proteinexpression der ABC-Transporter, des Phosphorylierungsstatus von regulatorischen Enzymen und des Zellüberlebens untersucht. Dabei konnte aufgezeigt werden, dass eine zielgerichtete Chemotherapie mit Sorafenib in der hepatozellulären Karzinomzelllinie HuH-7 zu einer Reduktion der Genexpression der ABC-Transporter P-gp, MRP1, MRP2 und MRP3 führt. Im Gegensatz dazu steigerten konventionelle Chemotherapien mit Doxorubicin und Gemcitabin die Genexpression der ABC-Transporter signifikant. Das Zellüberleben war sowohl bei konventionellen Chemotherapien mit Doxorubicin oder Gemcitabin als auch bei Sorafenib signifikant reduziert. Allerdings konnte für die Kombination der konventionellen Chemotherapeutika mit Sorafenib kein signifikanter Unterschied im Sinne eines additiven oder synergistischen Effekts auf das Zellüberleben im Vergleich zur Monotherapie mit Doxorubicin oder Gemcitabin nachgewiesen werden. Trotz seiner Bedeutung als häufiges Karzinom mit hoher karzinomassoziierter Letalität ist erst seit der Zulassung von Sorafenib eine systemische Therapie bei fortgeschrittenem HCC möglich, wobei klinische Studien und Metaanalysen einen signifikanten Überlebensvorteil aufzeigen konnten.

Zudem wurde die Expression des EGF-Rezeptors (EGFR) unter der chemotherapeutischen Behandlung untersucht. Ähnlich dem Ergebnis der ABC-Transporter konnte in HuH-7 Zellen eine signifikant verminderte EGFR Genexpression in der Kombinationsbehandlung von konventionellen Chemotherapeutika mit Sorafenib im Vergleich zur Monotherapie mit Doxorubicin oder Gemcitabin nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu stellte sich bei HepG2 eine gesteigerte EGFR Expression in der Kombinationsbehandlung heraus. Zudem war bei der Monotherapie mit Sorafenib eine vermehrte EGFR Expression nachweisbar. Durch die Korrelation der EGFR-Expression und klinisch-pathologischen Merkmalen wie fortgeschrittenem Tumorstadium, Metastasierung und niedrigem Differenzierungsgrad spielt der EGF-Rezeptor einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt. Die Bedeutung des EGF-Rezeptors bei der Chemotherapie des hepatozellulären Karzinoms mit Sorafenib stellt somit neben der ABC-Transporter vermittelten multiplen Chemotherapieresistenz einen interessanten Aspekt für weitere klinische Studien dar.