



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

**P-Cadherin: ein neuer prognostischer Marker in
Merkelzellkarzinomen**

Autor: Lyubomira Dimcheva Vlahova
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktormutter: Prof. Dr. med. Wiebke K. Ludwig-Peitsch

Merkelzellkarzinome (MCC) sind seltene, jedoch ausgesprochen aggressive neuroendokrine Karzinome der Haut, die bevorzugt bei älteren und immunsupprimierten Patienten auftreten. Das Wissen über ihre molekulare Pathogenese ist begrenzt, obwohl in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte wie die Identifikation eines neuen Polyomavirus, des Merkelzellvirus (MCV), mit großer Bedeutung für die Tumorgenese von MCC, erzielt wurden.

Während der Entstehung und Progression vieler Tumorentitäten kommt es zu einer Desorganisation von Zell-Zell-Verbindungen und zu Veränderungen im Repertoire von Cadherinen, Calcium-abhängigen Transmembranproteinen, die Bestandteile von „Adherens Junctions“ sind. In Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe wurden die homo- und heterotypischen Zell-Zell-Kontakte von normalen Merkelzellen und MCC untersucht. Die Ergebnisse lieferten Hinweise für einen „Cadherin Switch“ von den epithelialen Cadherinen E- und P-Cadherin zu dem für mesenchymale Zellen typischen N-Cadherin während der Tumorgenese von MCC, der den Tumorzellen die Interaktion mit neuen mesenchymalen Nachbarzellen im Zuge der Invasion und Metastasierung erleichtern soll.

Ziel der vorgelegten Studie war es, die Häufigkeit von E-, N-, und P-Cadherin in einem größeren Kollektiv von primären MCC, Lokalrezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen zu bestimmen und durch Korrelation mit klinischen Daten wie dem Tumorstadium und dem rezidivfreien Überleben ihre prognostische Bedeutung zu prüfen. Zudem sollte eruiert werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Cadherin-Repertoire und MCV-Infektionen besteht.

Hierzu wurden an 148 MCC von 106 verschiedenen Patienten doppelimmunfluoreszenz-mikroskopische Untersuchungen mit Antikörpern gegen E-, N- und P-Cadherin in Kombination mit CK20-Antikörpern als Merkelzell-Marker durchgeführt. In 91,3% der MCC wurde eine deutliche N-Cadherin-Immunreaktion beobachtet. Dagegen waren nur 61,6% bzw. 70,3% der Tumoren E- oder P-Cadherin-positiv. P-Cadherin war signifikant häufiger in Primärtumoren als in Lymphknotenmetastasen nachweisbar (81,9% vs. 40,9%, $p=0,0002$). Zudem befanden sich Patienten mit P-Cadherin-positiven Primärtumoren bei Diagnosestellung in einem günstigeren Tumorstadium als Patienten mit P-Cadherin-negativen primären MCC ($p=0,0474$). Im Vergleich mit diesen wiesen sie ein signifikant verlängertes rezidivfreies Überleben (Mittelwert 25,2 vs. 10,6 Monate; Median 9,0 vs. 4,0 Monate; Logrank-Test: $p=0,0474$) und ein signifikant niedrigeres Risiko für ein Rezidiv auf ($HR=0,193$, $p=0,0373$ in Cox-Proportional-Hazards-Modellen, die die Faktoren Alter, Geschlecht, Immunsuppression, Stadium bei Diagnosestellung und MCV-Status berücksichtigen). MCV DNA wurde in 78,2% der MCC nachgewiesen und kam häufiger in P-Cadherin positiven Tumoren vor ($p=0,0008$).

Unter der Annahme, dass sich MCC aus Merkelzellen oder aus gemeinsamen Vorläuferzellen ableiten, kann aufgrund dieser Befunde vermutet werden, dass während ihrer Tumorgenese ein „Cadherin Switch“ von E- und P-Cadherin zu N-Cadherin stattfindet. P-Cadherin-Expression könnte aufgrund der Korrelation mit einem früheren Tumorstadium, einem niedrigeren Rezidivrisiko und einem verlängerten rezidivfreien Überleben einen neuen prognostisch günstigen Marker darstellen. Fehlen des Proteins könnte ein Indiz zur Identifikation von Patienten mit hohem Rezidivrisiko sein. N-Cadherin, das in über 90% der MCC *de novo* exprimiert wird, könnte sich möglicherweise als neues therapeutisches „Target“ eignen.

Mannheim, 29.05.2013

Lyubomira Vlahova

Prof. Dr. med. Wiebke K. Ludwig-Peitsch