



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

**In vitro-Analyse der Expression von Matrix-Metalloproteinasen und
 β -Catenin in HPV-positiven und -negativen
Plattenepithelkarzinomzelllinien**

Autor: Sarah Katrin Hoedt
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. A. Sauter

Mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 644 000 Fällen stellen Kopf-Hals-Tumoren die sechsthäufigste Krebserkrankung weltweit dar. Dabei sind etwa 90 Prozent der Tumoren Plattenepithelkarzinome (Head and Neck squamous cell carcinoma, HNSCC). Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten in Chirurgie und Radiochemotherapie blieb die ausgesprochen schlechte 5-Jahresüberlebensrate im letzten Jahrzehnt nahezu unverändert. In den letzten Jahren wurde das Augenmerk vermehrt auf die Unterscheidung der Kopf-Hals-Tumoren nach ihrer Ätiologie gelenkt. Während die Mehrzahl der Tumoren durch Tabak- und Alkoholabusus induziert werden, ist derzeit eine steigende Anzahl von Tumoren zu beobachten, die durch das humane Papillomavirus (HPV) verursacht werden. Die HPV-positiven HNSCC machen etwa einen Anteil von 20 bis 25% aus und bilden eine eigenständige Untergruppe der HNSCC, da sie sich prognostisch, ätiologisch, in der Tumorbilogie und im Therapieansprechen von den Nikotin- und Alkohol-induzierten Tumorentitäten unterscheiden. Aus diesem Grund sollten HPV-positive HNSCC im Hinblick auf Therapiemodalitäten differenziert betrachtet werden.

Dementsprechend war das Ziel unserer Studie, die Wirkung verschiedener Chemotherapeutika auf drei Tumorzelllinien in Abhängigkeit des HPV-Status zu untersuchen. Als Markerproteine für Tumorprogression und Invasion dienten uns die Matrix-Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-14, die für die Degradation der extrazellulären Matrix verantwortlich gemacht werden, β -Catenin, das in Zelladhäsionskontakten und im Wnt-Signalweg involviert ist, und die Gesamtproteinmenge als Indikator für die Apoptoserate. Die Analysen bezüglich der Parameter erfolgten in vitro anhand der HPV-negativen Tumorzelllinien UMSCC 11A (Primärtumor eines Larynxkarzinoms) und 14C (Rezidivtumor eines Mundbodenkarzinoms) und der HPV-16-positiven Zelllinie CERV 196 (Primärtumor eines Zervixkarzinoms). Mit Hilfe von immunhistochemischen Untersuchungen und Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Methoden wurde die Expression der Markerproteine in Abhängigkeit des Chemotherapeutikums, der Wirkstoffkonzentration und der Inkubationsdauer in allen drei Zelltypen bestimmt.

Zusammengefasst konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass sowohl in HPV-positiven als auch in HPV-negativen Tumorzellen die β -Catenin- und MMP-Expression besonders durch die Zugabe von Imatinib signifikant gesenkt werden konnte. Daraus folgt die Vermutung, dass die Behandlung mit Imatinib ein geringeres invasives Potential und somit auch eine bessere Prognose zur Folge haben müsste. Jedoch fiel auf, dass die HPV-infizierten Zellen der Tumorzelllinie CERV 196 schlechter bzw. häufiger erst mit einer zeitlichen Verzögerung auf eine Zytostatikabehandlung ansprachen. Eine zunehmende Wirkstoffkonzentration erbrachte keinen zusätzlichen signifikanten Effekt. Des Weiteren führten alle in der Studie verwendeten Substanzen in allen drei Zelltypen zu einer signifikanten Suppression der Gesamtproteinmenge und somit zu einer gesteigerten Apoptoserate. Die stärkste Abnahme war durch Docetaxel zu erreichen.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass die zusätzliche Anwendung einer zielgerichteten Therapie mit Imatinib bei Plattenepithelkarzinomen ohne wesentliche Steigerung des Nebenwirkungsprofils die Wirksamkeit der derzeit etablierten Platin-basierten Chemotherapie erhöhen und unabhängig vom HPV-Status die klinische Prognose verbessern könnte. Weitere Studien sollten folgen, um mehr Informationen zur Wirkungsweise von Chemotherapeutika in HPV-assoziierten Tumoren zu erhalten und somit das mutmaßlich schlechtere Ansprechen der Tumorzellen in vitro erklären zu können.