

Sebastian Wolfgang Weißfuß

Dr. med. dent.

## **Die Rolle und Regulation der PI3K/AKT/FOXO3A-Signalkaskade bei der Pathogenese und Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion**

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Jochen Heß

Trotz neuer und innovativer Behandlungsmethoden bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Hals-Bereiches hat sich die Überlebensrate in den letzten Jahren nur marginal verbessert. Ein vielversprechender molekularer Ansatz bei der Tumorthherapie stellt die Aktivierung des Tumorsuppressors FOXO3A durch Inhibition des EGFR/PI3K/AKT dar. Hierbei soll die Deaktivierung von FOXO3A durch eine posttranslationale Proteinmodifikation über AKT verhindert werden. Bei Kolonkarzinomen wurde inzwischen aber gezeigt, dass sich bei einer gesteigerten FOXO3A-Aktivität in Verbindung mit einer simultanen Aktivierung der WNT/ $\beta$ -Catenin-Signalkaskade die Malignität stark erhöht. Dieser Zusammenhang konnte für Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich noch nicht gezeigt werden. Könnte ein solcher Zusammenhang festgestellt werden, wäre eine Genotypisierung, in Hinblick auf die Aktivierung des WNT-Signalwegs vor einer chemotherapeutischen Inhibition der PI3K/AKT-Signalkaskade, indiziert. Deshalb besteht dringender Handlungsbedarf, das Zusammenspiel der PI3K/AKT/FOXO3A- und WNT-Signalkaskaden bei Kopf- und Halstumoren aufzuklären. Diese Arbeit sollte zunächst eine Aussage über die Progredienz, Prognose und Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion (Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) durch die Charakterisierung und retrospektive Analyse von FOXO3A und  $\beta$ -Catenin über immunhistochemische Färbungen von Gewebearrays mit Proben einer Patientenkohorte mit Oropharynxkarzinomen treffen. Hierfür standen Gewebeproben aus Primärtumoren von 154 Patienten zu Verfügung. Die Expressionsmuster von FOXO3A und  $\beta$ -Catenin konnten mittels immunhistochemischer Methoden in 131 (FOXO3A) bzw. 133 ( $\beta$ -Catenin) Fällen dargestellt werden. T-, N-, M-Status, Alter, Geschlecht, Differenzierungsgrad, Alkohol- und Tabakkonsum zeigten dabei keine signifikante Verbindung zum Expressionsmuster von FOXO3A oder  $\beta$ -Catenin. Durch Kaplan Meier-Analysen konnte festgestellt werden, dass Patienten mit höheren FOXO3A-Leveln tendenziell mit einer schlechteren Prognose rechnen mussten, obwohl FOXO3A als Tumorsuppressor gilt. Außerdem wurde gezeigt, dass bei ca. 50% der Patienten hohe FOXO3A-Level in den Tumorzellen trotz Nachweis von hohen pAKT(Ser473) Mengen vorlagen. Karzinome, die sowohl  $\beta$ -Catenin als auch FOXO3A in hohem Maße exprimierten, zeigten keine verschlechterte Prognose gegenüber solchen mit anderen Kombinationen des Expressionsmusters von FOXO3A und

$\beta$ -Catenin. Daran anschließend sollte durch die histologische Analyse von *ex vivo* Gewebekulturen aus dem Kopf-Hals-Bereich die unterschiedliche Regulation und Aktivierung von FOXO3A unter Bestrahlung und Inhibition von PI3K und pAKT(Ser473) aufgezeigt werden. Durch die Auswertung von 25 Gewebekulturen aus 3 Tumoren, die jeweils mit 2 Gy bzw. 5 Gy bestrahlt, mit dem PI3K-Inhibitor LY294002 und dem AKT-Inhibitor Tricribine, bzw. der Kombination aus Bestrahlung und Kinaseinhibitoren behandelt wurden, konnte aufgezeigt werden, dass die Regulationsmechanismen von FOXO3A durch die PI3K/AKT Signalkaskade unter Bestrahlung entkoppelt waren. Wahrscheinlich ist die Aktivierung von FOXO3A durch die c-Jun N-terminale Kinase (JNK) für die Entkopplung verantwortlich. In weiterführenden Arbeiten muss diese Hypothese und deren klinische Relevanz jedoch noch validiert werden.