

Philipp Franz Josef Mayer

Dr. med.

Expression und funktionelle Bedeutung von Heat Shock Protein 90 in neuroendokrinen Pankreasneoplasien

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. Hendrik Bläker

Neuroendokrine Pankreasneoplasien (NEPN) stellen in klinischer und molekularer Hinsicht eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar. Für inoperable NEPN sind die Therapieoptionen begrenzt, was die Suche nach neuen therapeutischen Zielstrukturen impliziert. Eine potentielle Zielstruktur, die sich bereits in anderen Tumorentitäten in präklinischen und klinischen Studien als vielversprechender therapeutischer Ansatzpunkt erwiesen hat, ist Heat Shock Protein 90 (Hsp90). Es handelt sich hierbei um ein molekulares Chaperon, welches in verschiedenen Tumorentitäten die Aktivität und Stabilität zahlreicher tumorigener Proteine gewährleistet. Hsp90-Inhibitoren sind in der antitumoralen Therapie in der Hinsicht einzigartig, dass sie, obwohl sie gegen eine spezifische molekulare Zielstruktur gerichtet sind, simultan multiple Signalwege, die für die Progression von Tumoren essentiell sind, hemmen. Daher sind Hsp90-Inhibitoren unter Umständen besonders effektiv in der Therapie von molekular heterogenen Tumorentitäten, die nicht nur von einem spezifischen Onkogen abhängig sind, so auch NEPN.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie die Eignung von Hsp90 als neues therapeutisches Target in NEPN evaluiert.

Nachdem hierzu mittels Immunhistochemie, Western-Immunblot und Real Time Polymerase Chain Reaction in einem Großteil der untersuchten 120 in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten humanen NEPN-Gewebeproben sowie insgesamt 27 humanen kryoasservierten NEPN eine kräftige Expression von Hsp90 auf mRNA- bzw. Protein-Ebene nachgewiesen werden konnte, wurde anhand von *in vitro*- Experimenten mit den NEPN-Zelllinien BON und β -TC-3 das antineoplastische Potential der Hsp90-Inhibitoren 17-Allylamino 17-Demethoxygeldanamycin (17-AAG) und 17-Dimethylaminoethylamino 17-Demethoxygeldanamycin (17-DMAG) weiter untersucht.

Die *in vitro*- Experimente zeigten, dass Hsp90 in den beiden NEPN-Zelllinien BON und β -TC-3 für die Stabilisierung und Aktivierung tumorigener Proteine essentiell ist, die eine wichtige Rolle in der Tumorigenese von NEPN spielen, und dass eine Inhibition von Hsp90 durch 17-AAG oder 17-DMAG zu deren konzentrations- und zeitabhängigen Degradation beziehungsweise Inaktivierung führt. Es handelt sich dabei auf der einen Seite um Proteine des Ras-Raf-MEK-Erk-Signalweges- wie Raf-1 und Erk1/2-, der wichtig für das Zellwachstum ist, und um Proteine des PI3K-Akt-mTOR-Signalweges- wie Akt-, der bedeutsam ist für das Zellüberleben, auf der anderen Seite um assoziierte Proteine, wie die Rezeptortyrosinkinasen IGF-1R und Met, die diese beiden Signalwege stimulieren können, und CDK4, welches für die Progression des Zellzyklus von Bedeutung ist. Die Applikation von 17-AAG und 17-DMAG führte zu einer konzentrations- und zeitabhängigen Reduktion der Zellvitalität der NEPN-Zelllinien BON und β -TC-3 auf der Basis eines Zellzyklusarrests sowie der Induktion von Apoptose, was die antitumorigene Wirkung in NEPN *in vitro* belegt. Bedeutsam ist darüber hinaus, dass 17-AAG und 17-DMAG die Effekte der Chemotherapeutika Doxorubicin und 5-Fluorouracil in NEPN *in vitro* signifikant verstärkten, wodurch 17-AAG und 17-DMAG als möglicher Bestandteil einer Mehrlinientherapie für NEPN infrage kommen könnten.

Die Gesamtheit der Ergebnisse der vorliegenden Studie deutet darauf hin, dass Hsp90 eine vielversprechende neue Zielstruktur für NEPN darstellt. Die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten Versuche bilden eine solide Grundlage für weiterführende *in vivo*- Experimente.