

Nora Liebers
Dr. med.

Untersuchung der zytotoxischen Wirksamkeit der amphibischen Ribonuklease Ranpirnase in Kombination mit der photochemischen Internalisierung bei Kopf-Hals-Karzinomen

Fach/Einrichtung: Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Krauss

Kopf-Hals-Tumoren stellen weltweit die sechsthäufigste Tumorentität dar. Trotz Anwendung eines interdisziplinären Behandlungsansatzes bestehend aus Chemotherapie, Radiotherapie und chirurgischen Eingriffen, kommt es häufig im fortgeschrittenem Stadium der Krankheit zu keiner dauerhaften lokalen Kontrolle des Tumorwachstums. Zudem sind derzeitige verwendete Chemotherapeutika nicht selten mit signifikanten toxischen Nebenwirkungen assoziiert. Daher sind neue Behandlungsansätze mit dem Ziel der Verbesserung der lokalen Kontrolle und der Verringerung der Toxizität dringend erforderlich.

Die photochemische Internalisierung (PCI) ist ein neuartiges Verfahren, das mittels photochemischer Schädigung von Endosomenmembranen die Freisetzung von therapeutischen Molekülen aus Endosomen in das Zytosol von Tumorzellen erlaubt und damit eine verstärkte zytotoxische Aktivität gegenüber Tumorzellen bewirkt. In einer klinischen, multizentrischen Phase-II-Studie wurde bereits die Kombinationstherapie von PCI mit dem Chemotherapeutikum Bleomycin bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren getestet. Zudem werden generell neuartige, antineoplastische Substanzen mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil wie beispielsweise Ranpirnase, einer Ribonuklease amphibischen Ursprungs, erforscht. Bislang gibt es keine Studien zur kombinierten Behandlung von PCI und Ranpirnase.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit der PCI-Ranpirnase-Behandlung an acht Kopf-Hals-Tumorzelllinien zu testen und mit der Wirksamkeit gegenüber einer PCI-Bleomycin-Behandlung zu vergleichen. Dafür waren die Zellen für 18 Stunden mit Ranpirnase bzw. Bleomycin und dem Photosensitizer Mesotetraphenyl-Porphin-Disulfonat koinkubiert worden, bevor die Zellen bei 435 nm belichtet wurden. Etwa 66 Stunden nach Belichtung wurde die Zytotoxizität mittels eines Vitalitätsassays photospektrometrisch bestimmt. Für Ranpirnase konnte mit der photochemischen Internalisierung eine mäßige bis sehr starke und statistisch signifikante Wirksamkeitssteigerung gegenüber der alleinigen Ranpirnase-Behandlung erzielt werden. Hierbei zeigte sich jedoch eine große Heterogenität zwischen den einzelnen Kopf-Hals-Tumorzelllinien. Für bestimmte Zelllinien, die vor allem hinsichtlich der alleinigen Ranpirnase- oder Bleomycin-Behandlung resistent zu sein scheinen, konnte die Effizienz von Ranpirnase sogar um einen Faktor zwischen 600-fach und mehr als 1 900-fach gesteigert werden. Das heterogene Ansprechen konnte weder durch die unterschiedlichen Proliferationsraten der verschiedenen Zelllinien noch durch die für jede Zelllinie individuell festgelegten Belichtungszeiten hinreichend erklärt werden. Weitere Studien sind notwendig, um Ursachen für die Heterogenität zwischen den Zelllinien möglicherweise auf Ebene der Signalwege, der Genexpression und der microRNA-Profile zu identifizieren.

Entgegen der Erwartungen konnte im Rahmen dieser Arbeit für die hier getesteten Kopf-Hals-Tumorzelllinien jedoch keine eindeutige Effizienzsteigerung von Bleomycin durch PCI festgestellt werden, sodass die PCI-Bleomycin-Behandlung auch nicht, wie ursprünglich vorgesehen, als Vergleichsgruppe dienen konnte.

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Ranpirnase ein geeigneter Kombinationspartner für die photochemische Internalisierung in Kopf-Hals-Tumorzelllinien darstellt und basierend auf der höheren Spezifität und dem geringen Nebenwirkungsprofil Potenzial für die klinische Anwendung besitzt. Zukünftige Biomarker-Studien sind aufgrund des heterogenen In-vitro-Ansprechens notwendig, um die PCI-Ranpirnase-Therapie im Kontext der modernen personalisierten Medizin etablieren zu können.