

Janina Luisa Wolf
Dr. med.

Die funktionelle Bedeutung von Histondeacetylaseinhibitoren in Kopf-Hals-Tumoren.

Fach/Einrichtung: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. Wilko Weichert

Plattenepithelkarzinome der Kopf-/Halsregion stellen weltweit die sechsthäufigste Tumorentität dar. Neben Tabak- und Alkoholkonsum spielen Infektionen mit dem humanen Papillomavirus eine wichtige Rolle in der Tumorgenese. Die Therapie der Wahl bei regional begrenzten Tumoren ist die Operation oder die Radiotherapie bzw. entsprechende Kombinationsbehandlungen. Bei regional fortgeschrittenen oder fern- metastasierten Tumoren kann eine Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen. Daneben ist mittlerweile auch Cetuximab ein Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor in den entsprechenden Therapieprotokollen fest etabliert.

Histonacetylierung und -deacetylierung stellen epigenetische Modifikationen dar, die u.a. für die Chromatin-Organisation und die Regulation der Genexpression verantwortlich sind.

Während Histonacetylierung durch Histonacetyltransferasen zu einer offenen Chromatinstruktur und damit zur Begünstigung der Gen-Transkription führt, sorgt die Deacetylierung durch Histondeacetylasen für eine Transkriptionsrepression durch Chromatinkondensation. Reguliert wird so unter anderem die Expression von Genen, die in der Zellzyklus- und Seneszenzregulation sowie der Apoptoseinduktion eine Rolle spielen.

Histondeacetylaseinhibitoren sind pharmakologische Verbindungen unterschiedlicher chemischer Struktur, die zu einer Hemmung der Histondeacetylasen führen und so eine Hyperacetylierung von Histonen mit den genannten Folgen induzieren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Wirkung des Histondeacetylaseinhibitors Suberoylanilide hydroxamic acid auf humane Papillomavirus-positive und humane Papillomavirus-negative Kopf-Hals-Tumorzelllinien und ex-vivo Schnitte von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-/Halsregion getestet. Dies erfolgte sowohl als alleinige Therapie, aber auch in der Kombination mit Cisplatin, Cetuximab und der Radiotherapie. Die Wirkung auf die Zellen wurde mit der widerstandsbasierten Echtzeitdarstellung des Zellwachstums, dem clonogenic assay und mittels morphologischer Evaluation von ex-vivo Kulturen von Tumorgewebe dargestellt. Daneben wurde auf Proteinebene mittels Westernblotting neben dem Nachweis der Expression von Histondeacetylasen, und Auswirkungen auf die Expression unter Therapie auch die Wirkung von Suberoylanilide hydroxamic acid, Cetuximab und Cisplatin auf die Expression von p53 und p21 untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die alleinige Verabreichung des Histondeacetylaseinhibitors Suberoylanilide hydroxamic acid sowohl in vitro als auch ex vivo eine antiproliferative Wirkung auf HPV-positive und HPV-negative Plattenepithelkarzinommodelle der Kopf-/Halsregion hat.

In der Kombination mit der Radiotherapie, aber auch mit etablierten Chemotherapiekonzepten erwies sich die Verabreichung von Suberoylanilide hydroxamic acid als wirkungsvoller im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie, auch diese Effekte waren -zumindest bezüglich der Radiotherapie- nicht vom HPV-Status abhängig.

Auf Proteinebene gelang in beiden Zelllinien der Nachweis von Histondeacetylasen der Klasse I (HDAC1, 2, und 3) wobei eine Therapie mit dem Histondeacetylaseinhibitor Suberoylanilide hydroxamic acid keinen Einfluss auf die Expression der Klasse I Histondeacetylasen nahm. Dahingegen ließen sich in beiden Zelllinien eine deutliche Hochregulation von p21 und eine geringfügige Abnahme der p53-Expression unter Suberoylanilide hydroxamic acid Behandlung beobachten.

Diese Ergebnisse decken sich gut mit Daten aus Modellen anderer Tumorentitäten. Die Ergebnisse implizieren, dass eine Therapie mit Histondeacetylaseinhibitoren insbesondere in der Kombination mit einer Radiotherapie sowohl in humanen Papillomavirus-positiven aber auch in humanen Papillomavirus negativen Plattenepithelkarzinomen der Kopf/-Halsregion möglicherweise als therapeutische Alternative in Frage kommt. Um diese Hypothese weiter zu prüfen, sollten die hier vorgelegten Ergebnisse am Tiermodell und ggf. im klinischen Kontext weiter geprüft werden.