

Christiane Claudia Gotzian

Dr. med.

Einfluss von reaktiven Metaboliten auf die Glyoxalase 1-Expression bei der Pathogenese und Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion

Fach/Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jochen Heß

Das Glyoxalase System stellt einen wichtigen Mechanismus zur Detoxifizierung von reaktiven Metaboliten dar, die bei der Glykolyse in Säugetierzellen anfallen. Durch den Abbau toxischer Metabolite wie Methylglyoxal gelingt es sowohl physiologisch arbeitenden als auch Tumorzellen unter verstärktem oxidativen Stress zu überleben und zu proliferieren. In diesem Zusammenhang konnte unter anderem für Tumore des Magens, der Mamma, der Ovarien, der Leber und der Prostata eine erhöhte Glyoxalase 1-Expression festgestellt werden, die häufig mit einer negativeren Überlebensprognose einherging.

Für Kopf-Hals-Tumoren gab es diesbezüglich bislang keine Untersuchungen – obwohl diese gerade in Anbetracht des bis heute mäßigen Therapieerfolgs dringend neue Ansatzpunkte zur Tumorthherapie erfordern.

Aus diesem Grund wurde in dieser Dissertation die Glyoxalase 1-Expression für 156 Oropharynxkarzinome mithilfe einer immunhistochemischen Färbung analysiert und die Expressionsstärke mit verschiedenen klinisch-histopathologischen Patienteneigenschaften sowie Überlebensprognosen korreliert. Die immunhistochemische Färbung ergab eine starke Heterogenität der Glyoxalase 1-Expression im Tumorgewebe. Dabei wurden nicht nur Unterschiede hinsichtlich der Farbintensität, sondern auch bei der zytoplasmatischen bzw. nukleären Verteilung in den Tumorzellen beobachtet. Aus den klinisch-histopathologischen Korrelationen mit der Glyoxalase 1-Expression resultierte zwar keine Signifikanz, jedoch eine starke Tendenz, dass eine ausgeprägte Lymphknotenmetastasierung mit einer hohen Proteinexpression von GLO1 einhergeht. Zudem wiesen Patienten mit hoher Glyoxalase 1-Expression eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf, einen Tumorprogress zu erleiden oder an ihrer Tumorerkrankung zu versterben als Patienten mit niedriger Glyoxalase 1-Expression. Als unabhängiger prognostischer Faktor für das progressionsfreie und das krankheitsspezifische Überleben konnte Glyoxalase 1 in der multivariaten Analyse allerdings nicht bestätigt werden. Wichtige Forschungsausblicke auf Grundlage dieser Ergebnisse sind zum einen Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen der Lokalisation der Glyoxalase 1-Expression und der zugehörigen klinisch-histopathologischen Patientendaten und der Überlebensprognosen. Zum anderen sollte die Tendenz, bei hoher Glyoxalase 1-Expression zu starker Lymphknotenmetastasierung zu neigen, weiterverfolgt werden. In diesem Zusammenhang könnte die Glyoxalase 1-Expression in Tumoren als neuer Biomarker für die

Diagnostik bei bekannter Lymphknotenmetastasierung in Hinblick auf die Intensität der perioperativ durchgeführten Neck Dissection in Betracht gezogen werden, welche aufgrund des anspruchsvollen Operationsgebiets einen risikoreichen Eingriff für den Patienten darstellt.

Auch als prognostischer Biomarker könnte das Enzym Glyoxalase 1 herangezogen werden, sollte sich eine negative Überlebensprognose bei hoher Glyoxalase 1-Expression in weiteren Versuchen bestätigen lassen. So könnten Patienten mit einer nachgewiesenen hohen Glyoxalase 1-Expression im Tumorgewebe einem engmaschigeren Nachsorgezeitplan unterzogen werden als Patienten mit geringer Glyoxalase 1-Expression, da die Wahrscheinlichkeit für einen Progress bei ihnen deutlich höher liegt.

Die vorangegangenen Zusammenhänge wurden auf zellulärer Ebene genauer untersucht. Hier ergab sich eine heterogene Glyoxalase 1-Expression zwischen den verschiedenen Kopf-Hals-Tumorzelllinien. Es zeigte sich, dass die Zelllinie FaDu, die Glyoxalase 1 stark exprimiert, im Verlauf auch resistenter auf die Behandlung mit dem zytotoxischen Metabolit Methylglyoxal reagierte, als die gering Glyoxalase 1-exprimierende Zelllinie Cal27. Während die Behandlung mit Methylglyoxal in beiden Zelllinien die Proteinexpression von Glyoxalase 1 induzierte, konnte durch die Behandlung mit dem Glyoxalase 1-Inhibitor lediglich eine geringe extrazelluläre Akkumulation von Methylglyoxal in FaDu-Zellen erzielt werden, sie resultierte jedoch in keiner Induktion der Glyoxalase 1. Trotz unterschiedlicher Akkumulationen der Methylglyoxal-Konzentration reagierten beide Zelllinien auf die Behandlung mit zunehmenden Konzentrationen des Glyoxalase 1-Inhibitors in gleicher Weise mit abnehmender Zellzahl. Während also der grundsätzliche Einfluss von Methylglyoxal auf die Glyoxalase 1-Expression von Kopf-Hals-Tumorzellen in den Experimenten nachgewiesen werden konnte, waren die Versuchsergebnisse mit dem Inhibitor nicht eindeutig auf die Regulation der Glyoxalase 1 zurückzuführen. In Anbetracht der möglichen Etablierung eines Glyoxalase 1-Inhibitors als künftiges Chemotherapeutikum bei therapieresistenten Kopf-Hals-Tumoren, sind aufgrund des unklaren Wirkmechanismus‘ weitere Untersuchungen mit dem Inhibitor dringend nötig.

Die vorliegende Dissertation liefert erstmalig Ergebnisse über die Glyoxalase 1-Expression in Oropharynxkarzinomen, die sowohl bezüglich ihrer Expression als auch der klinisch-histopathologischen und prognostischen Zusammenhänge die Aussagen bereits bestehender Publikationen ergänzen. Die Möglichkeit einer Glyoxalase 1-spezifischen Tumorthherapie wurde durch verschiedene Experimente evaluiert mit dem Ergebnis, dass die Zelllinien von Kopf-Hals-Tumoren zwar über unterschiedliche und auch von extern beeinflussbare Glyoxalase 1-Expressionen verfügen, jedoch der Wirkmechanismus des Inhibitors selbst noch dringend weiter aufgeschlüsselt werden muss.