



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

HPV-positive und -negative Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region – Interaktionen in der Tumorstammzellnische am Beispiel der SDF-1 α /CXCR4-Achse

Autor: Frederic Jungbauer
Institut / Klinik: HNO-Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. A. Lammert

Es wird diskutiert, dass Tumorstammzellen dafür verantwortlich sind, dass maligne Tumore nach initialem Therapieansprechen lokale Rezidive und Metastasen bilden. Diese Zellpopulation zeigt eine Resistenz gegenüber Chemotherapeutika und Bestrahlung. Ein möglicher Faktor für die Vermittlung dieser Resistenz stellt ihre Kommunikation mit ihrer Mikroumgebung, der Tumorstammzellnische, dar. Dabei gilt das Zytokin SDF-1 α mit seinem Rezeptor CXCR4 als bedeutsamer Mediator. Patienten mit Humane-Papillomaviren (HPV)-positiven Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (HNSCC) haben eine deutlich bessere Überlebensrate als solche mit HPV-negativen. In dieser Dissertation wurde der Einfluss von SDF-1 α auf das Proliferations-, Migrations- und Morphologieverhalten einer HPV-positiven und zweier HPV-negativer Tumorzelllinien untersucht. Es wurde die Expression des Tumorstammzell-Markers CD44 und des SDF-1 α -Rezeptors CXCR4 mittels Immunfluoreszenz und Immunhistologie in allen drei Zelllinien nachgewiesen. Unter dem Einfluss von SDF-1 α wurden signifikant mehr Zellen der HPV-negativen Zelllinie UM-SCC 14C zur chemotaktischen Migration stimuliert, nicht jedoch in der HPV-positiven Zelllinie CERV196. SDF-1 α stimulierte die Podienbildung der HPV-negativen Zelllinien in einer dosisabhängigen Korrelation. Im Gegensatz dazu war die Ausbildung von Podien in der HPV-positiven Zelllinie durch SDF-1 α nicht signifikant stimulierbar. Die Proliferation war in keiner der Zelllinien durch SDF-1 α beeinflussbar. Die HPV-negativen Zelllinien waren somit deutlich besser durch SDF-1 α stimulierbar als die HPV-positive Zelllinie. Dies passt zu der klinisch überlegenen Prognose von HPV-positiven HNSCC, da die Podienbildung und die zielgerichtete Migration Voraussetzungen für lokale Invasion und Metastasierung darstellen. Zusätzlich dazu wäre der protektive Einfluss der Tumorstammzellnische auf die Tumorstammzellen eingeschränkt. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die formulierte Hypothese, dass Schlüsselproteine der SDF-1 α /CXCR4-Achse durch virale Onkogene des HPV mutiert werden und ihre physiologische Funktion nicht mehr erfüllen können. Die hier gewonnenen Erkenntnisse tragen dazu bei, die Kommunikation in der Tumorstammzellnische besser zu verstehen. Ein verbessertes Verständnis derselben könnte neue therapeutische Strategien aufzeigen, welche gezielt die bestehenden Resistenzmechanismen angreifen könnten.