

Dr. med. Dominik Horn

Dr. med. dent.

Verbessertes Therapieansprechen des Plattenepithelkarzinoms der Kopf- und Halsregion auf Bestrahlung nach Inhibition des PI3K/AKT-Signalwegs in der *ex vivo* Gewebekultur

Fach/Einrichtung: Mund-, Zahn-, und Kieferheilkunde

Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. med. Dr. med. dent. Kolja Freier

Plattenepithelkarzinome der Kopf- und Halsregion gehören zahlenmäßig zu den häufigsten bösartigen Tumoren weltweit. Die Prognose ist trotz Fortschritten in Therapie und Forschung weiterhin schlecht, was primär durch den hohen Prozentsatz an lokoregionären Rezidiven und deren Therapieresistenz begründet wird. Der Einfluss von Interaktionen zwischen Tumor und unmittelbar umgebendem Gewebe (z. B. Fibroblasten, Endothelzellen und Immunzellen) sowie der möglichen Einfluss auf Therapieresistenz wurde in den letzten Jahren vermehrt zum Bestandteil der onkologischen Forschung. Die *ex vivo* Gewebekultur bietet im Unterschied zur konventionellen Zellkultur die Möglichkeit, intraoperativ entnommenes Frischgewebe aus Tumoren unter bestmöglicher Erhaltung der Gewebearchitektur und des Tumormikromilieus zu kultivieren und innovative Konzepte für pharmakotherapeutische Interventionen zu etablieren. Die PI3K/AKT-Kaskade ist bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion einer der am häufigsten veränderte intrazelluläre Signalweg. Diese genomischen Veränderungen betreffen unter anderem Mutationen und Amplifikationen, die zu Dysregulation von Proliferation, Überleben und Zellzykluskontrolle führen und damit die Entstehung, Metastasierung und Therapieresistenz begünstigen. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Signaltransduktion über PI3K/AKT bei Kopf- und Halstumoren häufig überexprimiert wird. Es konnte der negative Einfluss einer erhöhten AKT-Phosphorylierung auf das Gesamtüberleben signifikant nachgewiesen und als unabhängiger prognostischer Marker in einer großen Patientenkohorte bestätigt werden. Die in der Kopf-Hals-Tumorforschung bislang kaum genutzte Methode der *ex vivo* Gewebekultur wurde etabliert, wodurch in Zukunft direkt postoperativ Gewebe kultiviert werden kann, unter Berücksichtigung der Komplexität der Interaktionen zwischen Tumorzellen und umgebenden Gewebe. Proliferation, Zytokeratin-Expression und Apoptose waren über 6 Tage konstant. In der Tumorentstehung relevante Signalkaskaden, wie der PI3K/AKT-Signalweg, blieben funktionell intakt und konnten mit dem LY294002-Inhibitor dosisabhängig moduliert werden. Es konnte gezeigt werden, dass individuelle Therapieinterventionen mit Gewebekulturen

möglich sind. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die PI3K/AKT-Kaskade ein in der Tumorentstehung von Kopf- und Halstumoren häufig dysregulierter Signalweg ist, der zahlreiche Ansätze für Chemotherapeutika bietet und bei der Entstehung von Resistenzen gegenüber Bestrahlungstherapie mitverantwortlich ist. Die Bestrahlungsresistenz konnte im *ex vivo* Modell gezeigt und mittels Behandlung mit PI3K-Inhibition umgangen werden. Die Heterogenität und Komplexität der Tumorentstehung bleiben Hindernisse, um Patienten eine individuell abgestimmte Therapie zuzuführen. Mit dem vorgestellten Kultursystem und den vielversprechenden Ergebnissen kann in Zukunft Therapieinterventionen *ex vivo* simuliert und auf den Patienten abgestimmt werden. Somit könnten im besten Fall Resistenzen frühzeitig erkannt und adäquate Therapeutika eingesetzt werden.