



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

**Expression und Chemosensitivität angiogenetischer Faktoren  
VEGF, PDGF und PDGF-R in HPV-positiven und -negativen  
plattenepithelialen Tumoren in vitro**

Autor: Kathrin Anna Kölbel  
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Sauter

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 14 000 Menschen an einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes. Trotz vielfältiger Therapieoptionen und intensiver Forschung stirbt immer noch fast jeder Zweite im Verlauf an dieser malignen Erkrankung. Ursächlich für die Entstehung von Karzinomen dieser Lokalisation sind die bekannten Noxen wie Nikotinkonsum gepaart mit dem Genuss von Alkohol. Immer häufiger lässt sich bei erkrankten Patienten das HP-Virus nachweisen. Viral transformierte plattenepitheliale Tumoren unterscheiden sich in molekularbiologischen und genetischen Aspekten und stellen einen günstigeren prognostischen Faktor dar. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren noch keine spezifischen Behandlungsrichtlinien für HPV-positive Kopf-Hals-Tumoren. Um ein besseres klinisches Outcome und eine verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate zu erreichen, müssen prädiktive Marker etabliert werden, die eine individuelle, spezifische Therapie ermöglichen. Bei der Suche nach therapeutischen Zielstrukturen steht die Angiogenese im Vordergrund. Maligne Tumoren neigen verstärkt zu Gefäßneubildung und damit vermehrt zu Metastasierung und Rezidivbildung. Dafür ursächlich sind proangiogenetische Faktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und PDGF (Platelet-derived Growth Factor), die besonders von Kopf-Hals-Tumoren exprimiert werden. Durch die Fehlfunktion und Fehlexpression von Regulatorproteinen wie PDGF-R wird die Proliferation der Tumoren noch gefördert. 2003 wurde erstmals die Möglichkeit beschrieben, dass durch Imatinib, einen Tyrosinkinase-Inhibitor, therapeutische Erfolge in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren möglich seien. Daran angelehnt überprüften wir in unserer Arbeit die Chemosensitivität der Zielgrößen VEGF, PDGF und PDGF-R- $\alpha$  und - $\beta$  sowohl in HPV-negativen Kopf-Hals-Tumorzelllinien (UMSCC 11A und UMSCC 14C), als auch in einer HPV-positiven Zelllinie der Cervix uteri (Cerv-196). Eingesetzt wurde Imatinib, Carboplatin, Docetaxel und 5-Fluorouracil. Es wurden hierzu die Tumorzelllinien verschiedenen Konzentrationen der einzelnen Substanzen über zehn Tage ausgesetzt. Die Wirkung der Substanzen auf die Expression der Faktoren wurde mittels ELISA und Immunhistochemie ermittelt und quantifiziert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass lediglich Imatinib zu signifikanten Ergebnissen führte, die anderen eingesetzten Substanzen zeigten nur vereinzelt signifikante Werte. Es konnte in unserer Arbeit erstmals gezeigt werden, dass durch den monotherapeutischen Einsatz von Imatinib angiogenetische Faktoren sowohl in HPV-negativen Tumorzelllinien als auch in HPV-positiven Zelllinien reduziert werden können. Allerdings zeigten sich in der virustransformierten Zelllinie signifikante Ergebnisse erst nach verlängerter Inkubationszeit. Für den Faktor VEGF konnte dann jedoch auch eine subtotale Extinktion gemessen werden. Für die Faktoren PDGF-R- $\alpha$  und - $\beta$  wurde dieses Ergebnis nur in reduzierter Qualität bestätigt. Dennoch könnte die Anwendung von Imatinib in Zukunft, unabhängig des HPV-Status, aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils die klinische Prognose verbessern. Ein Grund für die erst nach längerer Inkubationszeit auftretende Suppression von VEGF und PDGF-R- $\alpha$  und - $\beta$  könnte die E5-Onkoprotein-vermittelte Stabilisierung von Wachstumsfaktor-Rezeptoren sein. Weiterhin könnte die wechselseitige Stimulation von VEGF, PDGF und deren Rezeptoren eine Rolle spielen. Dies ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht abschließend geklärt. Da eine HPV-Infektion bezüglich Prognose und Verlauf eines Kopf-Hals-Tumors einen Unterschied macht, kann es sinnvoll sein zu überprüfen, ob eine eigene Behandlungsstrategie für HPV-positive Kopf-Hals-Tumore etabliert werden kann.