



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) moduliert die Expression der angiogenen Faktoren hepatischer Wachstumsfaktor (HGF) und vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) in verschiedenen Kopf-Hals- Tumorzelllinien**

Autor: Carsten Thorn

Klinik: Universitäts-HNO-Klinik Mannheim

Doktorvater: Prof. Dr. Ramin Naim

Kopf-Hals-Tumore stellen 5 % aller Krebserkrankungen in Europa und den USA dar. Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches sind heute die sechsthäufigste Malignomerkkrankung weltweit, mit 1998 mehr als 500 000 weltweit diagnostizierten Fällen. Die überwiegende Mehrzahl der Kopf-Hals-Tumore sind mit 95 % Plattenepithelkarzinome. Trotz großer Fortschritte in allen Therapie-Modalitäten haben sich die Überlebensraten für Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches in den letzten zehn Jahren nicht signifikant verbessert.

Ziel der Untersuchung war die *in vitro* Charakterisierung des Expressionsverlaufes der angiogenen Faktoren hepatischer Wachstumsfaktor (HGF) und vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) in den UMSSC Tumorzelllinien 11 A, 22B und 14 C. Die Tumorzellen wurden mit TGF- $\beta$ 1-Antisense RNA bis zu 72 Stunden behandelt. Anschließend wurde die Expression von VEGF und HGF ermittelt. Einem primären deutlichen Anstieg der HGF Sekretion nach 48 Stunden Inkubation folgte eine deutliche Abnahme der HGF Produktion nach 72 Stunden. In den meisten Fällen fiel die zunächst erhöhte HGF Expression lediglich auf das Level der Kontrollproben zurück, in den mit 6  $\mu$ mol TGF- $\beta$  Antisense RNA inkubierten UMSSC 11A Proben lag die HGF Expression schließlich sogar signifikant unter der HGF Expression in der Kontrolle. Die basale HGF Expression unterschied sich in den verschiedenen Zellreihen kaum. Unterschiedliche physiologische HGF Expressionsraten in den verschiedenen Tumoren konnten also nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eindeutig, daß TGF- $\beta$  einen modulierenden Einfluss auf die HGF Expression besitzt. Die basale TGF- $\beta$  Expression hemmte die Expression von HGF in niedrigen Konzentrationen. Der nachfolgende Rückgang der HGF Expression ließ sich auf zwei verschiedene Arten erklären. Zum einen könnte die anfängliche starke Expression von HGF auf der Entleerung eines Speichers beruhen. Die zweite mögliche Erklärung für den sekundären HGF Abfall wäre ein aktiver, negativer Feedback. Bezüglich der Konzentration von VEGF zeigten die verschiedenen Zelllinien deutlich unterschiedliche, charakteristische Reaktionsmuster auf die Suppression von TGF- $\beta$ 1. Je nach Herkunft und vor allem Stadium der Kanzerogenese unterschieden sich die Reaktionsmuster. Daneben zeigte auch die basale VEGF Expression deutliche Unterschiede in den verschiedenen Zellreihen. In den UMSSC 11A Kulturen, aus Zellen eines primären Larynxkarzinoms, zeigte eine niedrige basale VEGF Expression, außerdem schien die VEGF-Expression empfindlich gegenüber einem durch TGF- $\beta$ 1 vermittelten, angiostatischen Signal. In den UMSSC 22B Kulturen fiel neben der sehr hohen basalen VEGF-Expression auf, dass diese auf das TGF- $\beta$ 1-Antisense kaum reagierte. In der UMSSC 14C Kultur war hingegen die im Vergleich zur UMSSC 11A Zellreihe mäßig erhöhte basale VEGF Expression und die komplett gegenläufige Reaktion auf die Suppression von TGF- $\beta$ 1 messbar. Während TGF- $\beta$ 1 in der UMSSC 11A Reihe die VEGF-Expression eher zu hemmen schien, stimuliert es die VEGF-Expression. Erst die Suppression von TGF- $\beta$ 1 ließ die VEGF-Expression auf ein mit der basalen Expression in UMSSC 11A vergleichbares Maß sinken. Die Ergebnisse zeigen, dass TGF- $\beta$ 1 eine modulierende Wirkung auf die wichtigen tumorangiogenen Faktoren HGF und VEGF besitzen könnte und als therapeutisches Mittel zu diskutieren ist. In Zukunft könnten genauere Erkenntnisse über die TGF- $\beta$  vermittelten Signale die Möglichkeit darstellen, dass TGF- $\beta$ 1 im Fokus der „targeted Therapy“ eine wichtige Rolle einnimmt.