



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

**Analyse der Expression proangiogenetischer Faktoren unter
Biological-Inkubation in HPV-positiven und HPV-negativen
Plattenepithelkarzinomen**

Autor: André Philipp Bockmayer
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Hörmann

Die Kopf-Hals-Tumore stellen als weltweit sechsthäufigste Krebserkrankung mit nach wie vor hoher Mortalität ein relevantes Forschungsziel dar. Zum einen fällt innerhalb dieser heterogenen Tumoren-Gruppe zwar ein Rückgang der Anzahl der noxeninduzierten Neoplasien auf, welcher sicher vor allem auf den Rückgang des Zigarettenkonsums zurückzuführen ist, zum anderen steigt jedoch die Anzahl der HPV-assoziierten Tumore.

In unserer Studie untersuchen wir den Effekt dreier „Biologicals“, welche in der zielgerichteten Krebstherapie Anwendung finden sollen. Wir wählten die Multi-Kinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, sowie den mTOR-Inhibitor Everolimus und interessierten uns für deren Effekt auf HPV-positive und HPV-negative Plattenepithel-Karzinomzellen. Variablen sollten hier sowohl die Dosis, als auch die Inkubationszeit des entsprechenden Medikaments sein. Wir verwendeten ein plattenepitheliales Larynxkarzinom (HNSCC 11A) und ein plattenepitheliales Mundbodenkarzinom (HNSCC 14C) mit negativem HPV-Status, sowie ein HPV-positives Zervixkarzinom (CERV 196). Gegenstand unserer Betrachtung bei der Inkubation der genannten Zellreihen mit den oben erwähnten Medikamenten, waren in dieser Studie die proangiogenetischen Faktoren VEGF und PDGF bzw. jeweils deren beide Rezeptor-Isoformen VEGF R1 und R2, sowie PDGF R α und R β . Da die Angiogenese eine zentrale Rolle beim expansiven Tumorwachstum und bei der Metastasierung spielt, versprachen wir uns an dieser Stelle einen guten Ansatzpunkt zur Entwicklung neuer Therapien.

Es zeigte sich, dass sowohl PDGF R α und R β , als auch VEGF R2 in der HPV-positiven Zellreihe in grösserer Menge exprimiert wird.

Bei Inkubation mit jeweils allen drei Substanzen konnten sowohl in den HPV-positiven, als auch HPV-negativen Zellen suppressive Wirkungen auf unsere Faktoren gefunden werden. PDGF R α und PDGF R β wurden weniger exprimiert. Mit Signifikanz war der suppressive Effekt jedoch vor allem in den HPV-positiven Zellen zu finden. Für VEGF R1 ergab sich eine signifikante Minderexpression bei Inkubation der HPV-positiven Zellen mit Sunitinib. Der Faktor VEGF R2 wurde nicht im signifikanten Maße minderexprimiert.

Wir schließen aus unseren Ergebnissen, dass HPV-induzierte Tumoren besser auf eine gezielte Therapie mit Everolimus, Sunitinib und Sorafenib ansprechen könnten, als HPV-negative Tumorzellen.