



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

**Expressionsveränderung zellulärer Promotionsfaktoren durch
Proteinkinaseinhibitoren in humanen Plattenepithelkarzinomzellen
in vitro**

Autor: Clemens Hock
Institut / Klinik: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Schultz

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs zählen als weltweit sechsthäufigste bösartige Tumorerkrankung. Die Ätiologie ist stark geprägt durch exogene Risikofaktoren. Eine Unterscheidung anhand des HPV-Infektionsstatus wird aus molekularen, epidemiologischen und prognostischen Gründen getroffen. Die 5-Jahres-Überlebensprognose für Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs beträgt seit Jahren approximativ 50%. Eine Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten wird anvisiert. Die Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib, Gefitinib, Dasatinib und Nilotinib, selektive und oral applizierbare Wirkstoffe, etablierten sich für andere Tumorentitäten und könnten auch gegen Kopf-Hals-Tumore wirksam sein.

Hierzu wurden in vitro Promotionsfaktoren der Karzinogenese in drei Plattenepithelkarzinomzelllinien analysiert. Die HPV-negativen Zelllinien UMSCC-11A (Hypopharynx/Epiglottis) und UMSCC-14C (Hautmetastase eines Mundbodenkarzinoms) wurden mit der HPV-positiven Zelllinie CERV-196 (Zervixkarzinom) verglichen. Die Expression des Gesamtproteins, der Wachstumsfaktorrezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2 und EGFR, der Zelladhäsionsfaktoren β -Catenin und E-Cadherin, sowie der Typ-IV-Kollagenase MMP-9 wurden mittels ELISA nach bis zu 96 Stunden Inkubationsdauer quantifiziert. Dies erfolgte nach Zugabe jeweils eines Tyrosinkinaseinhibitors in unterschiedlichen Konzentrationen und mit Negativkontrolle durch einen chemo-naiven Versuchsansatz.

Die Promotionsfaktoren wurden durch die vier Tyrosinkinaseinhibitoren in jeder Zelllinie signifikant beeinflusst. Die Tyrosinkinaseinhibitor-Konzentration war kein signifikanter Einflussfaktor. Die Gesamtproteinkonzentration verringerte sich überwiegend. Dies wurde als Apoptose-Indikator interpretiert. Die VEGFR-1-Konzentration verringerte sich in den HPV-negativen Zelllinien, während sie sich in der HPV-positiven Zelllinie, genauso wie VEGFR-2 in allen drei Zelllinien, erhöhte. Die VEGFR-1-Konzentrationsabnahme könnte als antiproliferative Wirkung interpretiert werden, weitere Änderungen des Angiogenese-Rezeptor-Verhältnisses wurden als Resistenzmechanismus diskutiert. Die EGFR-Konzentration wurde in allen drei Zelllinien im Vergleich zur Negativkontrolle signifikant vermindert, möglicherweise als Auswirkung einer Tumorsuppression durch die Tyrosinkinaseinhibitoren. Zeitabhängige Wirkverluste wurden erörtert, der Stellenwert von HPV-Onkoproteinen eingeordnet. Die β -Catenin-Konzentration verringerte sich signifikant durch Tyrosinkinaseinhibitor-Einfluss. Eine negative Regulierung von erhöhten β -Catenin-Werten der Negativkontrolle könnte eine antiproliferative Wirkung bedeuten. Die E-Cadherin-Konzentration wurde durch die getesteten Wirkstoffe signifikant reduziert und erhöhte sich im zeitlichen Verlauf. Möglicherweise manifestierten sich hier Resistenzmechanismen. Die MMP-9-Konzentration verringerte sich unter Tyrosinkinaseinhibitor-Einwirkung in den HPV-negativen Zelllinien, was als Basalmembranstabilisierung interpretiert wurde. In der HPV-positiven Zelllinie erhöhte sich die MMP-Konzentration. Hier war eventuell ein Resistenzmechanismus durch HPV-Onkoproteine relevant.

Insgesamt zeigte sich in vitro eine signifikante Wirksamkeit der Tyrosinkinaseinhibitoren auf Promotionsfaktoren der Karzinogenese in Plattenepithelkarzinomzellen. Eine erfolgreiche klinische Translation erfordert die weitere Erforschung zeitabhängiger Resistenzmechanismen und molekularer, prädiktiver Biomarker. Eine Kombinationstherapie mit individueller molekularer Charakterisierung, unter Beachtung des HPV-Infektionsstatus, wäre einer Monotherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren vorzuziehen. Die untersuchten zellulären Auswirkungen können hierbei eine Grundlage für weitere Therapiestudien sein.