

Britta Molfenter

Dr. med.

Die Rolle und Regulation des Ryanodin Rezeptor 2 bei der Pathogenese von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region

Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Jochen Hess

Aufgrund der schlechten Überlebensraten bei Malignomen des Kopf- und Hals-Bereiches wird das Verlangen nach gezielter Tumorthherapie immer größer. Die dafür nötigen Zielstrukturen sind wegen der molekularen Heterogenität der Tumore schwer zu identifizieren. Daher bietet sich zur Entdeckung neuer Zielstrukturen eine kombinierte Betrachtung aus Mutations- und Methylierungsdaten an. Im Zuge der HIPO/POP-Studie des Deutschen Krebsforschungszentrum und Nationalem Zentrum für Tumorerkrankung in Heidelberg wurden zahlreiche Mutationen und ein häufiges Auftreten einer Promotormethylierung für das Ryanodin Rezeptor 2 Gen beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion nachgewiesen.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels immunhistochemischer Färbung eine prominente Ryanodin Rezeptor 2 Expression in suprabasalen Keratinozyten der gesunden Schleimhaut bestätigt. In Tumorgewebe von Patienten hingegen zeigte sich in 80% eine deutlich reduzierte beziehungsweise keine Expression des Ryanodin Rezeptor 2. Dies lässt darauf schließen, dass der Verlust des Ryanodin Rezeptor 2 eine tumorpromovierende Rolle bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion einnimmt. Dementsprechend konnte in etablierten Tumorzelllinien keine oder nur geringe Ryanodin Rezeptor 2 Expression nachgewiesen werden. Beim Ryanodin Rezeptor 2 handelt es sich um einen Kalziumkanal mit Einfluss auf den intrazellulären Kalziumgehalt der Zellen. Aus Forschung der Epidermis weiß man, dass Kalzium eine zentrale Rolle bei der Differenzierung von Epithelien einnimmt. Dieser Effekt wird Kalzium auch in Bezug auf Schleimhaut zugeschrieben, obwohl aufgrund von fehlenden funktionellen Analysen die genaue Rolle des Ryanodin Rezeptor 2 in Schleimhaut und Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Hals Bereiches noch nicht abschließend geklärt ist.

Des Weiteren zeigte sich durch die Analyse von Gewebearrays eine Korrelation zwischen Tumoren mit einem positiven Nachweis von humanen Papillomviren und einer hohen Ryanodin Rezeptor 2 Expression ($p=0,021$). Dies könnte drauf hindeuten, dass humanen Papillomviren den Zellzyklus und Differenzierung von Keratinozyten so beeinflussen, dass ein Verlust des Ryanodin Rezeptor 2 nicht mehr nötig ist um die Zellen zur malignen Transformation zu bewegen.

Aufgrund der Hypermethylierung des Promotors des Ryanodin Rezeptor 2 in 80% der Fälle, wurde durch diese Arbeit untersucht, ob es möglich ist in Zelllinien die Expression des Ryanodin Rezeptor 2 durch die Behandlung mit dem DNS-Methyltransferase-Inhibitor Decitabin wiederherzustellen. Hierbei zeigte sich bei einer Behandlung mit Decitabin eine statistisch signifikante Zunahme der diffusen eher schwachen Rotfärbung in der Immunhistochemie. Dies deutet darauf hin, dass Decitabin nur die Hypermethylierung entfernt, jedoch keine Transkriptionsfaktoren aktiviert. Zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wird eine weitere Substanz benötigt. Dazu wurden die Zellen mit All-Trans-Retinsäure behandelt, die bekannte differenzierungsinduzierenden und transkriptionsaktivierenden Wirkung hat. Hierbei zeigte sich bei Konzentration von $1\mu\text{M}$, $3\mu\text{M}$ und $10\mu\text{M}$ All-Trans-Retinsäure und einer Behandlungsdauer von mindestens 48 Stunden eine statistisch signifikante Zunahme an intensiv rot gefärbten Zellen.

All diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ryanodin Rezeptor 2 eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Progression von malignen Kopf- und Hals-Tumoren einnimmt. Die Reaktivierungsmöglichkeiten auf epigenetischer Ebene bieten einen guten Ansatz für eine gezielte Tumorthherapie.