

Verena Friebe

Dr. med.

The role of the NOTCH1 signaling pathway in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma

Fach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. Jochen Heß

Die hohe Rate an NOTCH1-Mutationen in humanen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen deutet auf eine Rolle von NOTCH1 als Tumorsuppressor hin. Jedoch zeigen auch experimentelle und klinische Studien, dass der NOTCH1-Signalweg in einer relevanten Anzahl an Kopf-Hals-Karzinomen aktiv ist, was Auswirkungen auf das Fortschreiten der Tumorerkrankung, das Therapieansprechen und die Behandlungsergebnisse hat. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der Expression und Aktivität von NOTCH1 sowie HES1 und HEY2, zwei Zielgenen des NOTCH1-Signalwegs. Ziel dieser Untersuchungen ist es die Funktion und klinische Relevanz des NOTCH1-Signalweges in Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen zu beleuchten. Hierfür wurden zunächst Gewebechips (Tissue Microarrays) von primären Oropharynx-Plattenepithelkarzinomen per Immunhistochemie auf die Expression von NOTCH1, HES1 und HEY2 untersucht. Eine Kombinationsanalyse zeigte eine relevante Gruppe von Patienten mit hoher Aktivität des NOTCH1 Signalwegs. Diese Gruppe wurde gebildet aus Tumoren mit nukleärer NOTCH1 Expression sowie hoher Expression von HES1 und HEY2. Die Gruppe mit aktivem NOTCH1-Signalweg zeigte signifikant größere Tumoren sowie ein schlechteres progressionsfreies und Gesamtüberleben. Anschließend wurde der NOTCH1-Signalweg in humanen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom-Zelllinien pharmakologisch und über eine shRNA vermittelte Ausschaltung des NOTCH1-Gens inhibiert. Dies führte zu einer signifikant verringerten Koloniebildung sowie einer Sensitivierung gegenüber Bestrahlung.

Zusammenfassend zeigte die kombinatorische Analyse von NOTCH1 und der Expression der Zielgene HES1 und HEY2 eine Subgruppe von Patienten mit Oropharynx-Plattenepithelkarzinomen mit aktivem NOTCH1-Signalweg, welche von einer pharmakologischen Hemmung des NOTCH1-Signalwegs profitieren könnten.