

Kathrin Jacob  
Dr. med. dent.

## **Regulation intrazellulärer Signalkaskaden über die Kallikrein-related Peptidase 6 bei der Pathogenese von Kopf- und Halstumoren**

Fach/ Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Jochen Heß

Plattenepithelkarzinome der Kopf- und Halsregion gehen aufgrund ihrer Heterogenität und ihrem aggressiven Wachstum mit einer hohen Mortalitätsrate (40-50%) sowie einem geringen 5-Jahresüberleben (40-60%) einher. Die momentan vorliegenden, personalisierten Therapiemöglichkeiten sind nicht ausreichend. Eine veränderte Expression verschiedener Fibroblastenwachstumsfaktoren wurde in vielen Tumoren bestätigt, wobei einige Studien auf einen erhöht vorliegenden Fibroblastenwachstumsfaktor 2 in Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion hinweisen. Deren tumoröse Auswirkungen wurden nur in wenigen Studien und dessen Zusammenspiel mit Kallikrein 6-related Peptidasen noch nicht erforscht.

Mithilfe einer Transkriptomanalyse konnte in mesenchymalen FaDu-shKLLK6 Klonen eine erhöhte Fibroblastenwachstumsfaktor 2-Rate gemessen werden. Western Blots und Fluoreszenzfärbungen zeigten in parentalen Cal27- und vor allem in parentalen FaDu-Zellen eine mesenchymale Phänotypveränderung nach Behandlung mit dem Fibroblastenwachstumsfaktor 2, die sich mit verringerten Junctions- und Adhäsionskontakten sowie der Veränderung des Zytoskeletts mit der Ausbildung von Zellausläufern darstellten. Western Blots wiesen auf den Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor 3 als Hauptrezeptor des Fibroblastenwachstumsfaktors 2 hin. Weitere Versuche bestätigten die Mitogen-aktivierende Proteinkinase-Kaskade/extrazellulär signalregulierte Kinase 1/2 als Hauptsignalweg zur Auslösung der mesenchymalen Morphologie in mit dem Fibroblastenwachstumsfaktor 2 behandelten, parentalen FaDu-Zellen. Eine Inhibition der Mitogen-aktivierenden Proteinkinase-Kaskade/extrazellulär signalregulierte Kinase 1/2 mit dem Inhibitor PD0325901 konnte die Ausbildung des mesenchymalen Phänotyps in parentalen FaDu-Zellen verhindern und in FaDu-shKLLK6 Klonen teilweise revidieren. Ein Doppelerperiment, welches den Einfluss des sezernierten Fibroblastenwachstumsfaktors 2 der FaDu-shKLLK6 Klone auf parentale FaDu-Zellen zeigt, bestätigte diese Beobachtungen. Eine direkte Hemmung der Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptoren 1-4 in FaDu-shKLLK6 Klonen hatte keine morphologischen Auswirkungen auf die Zellen. Untersuchungen des Phosphatidylinositol-3-kinase-Signalweges in parentalen FaDu-Zellen nach Fibroblastenwachstumsfaktor 2-Stimulierung wiesen keinen Einfluss auf die Morphologie der

Zellen auf. Ein Scratch-Assay verdeutlichte die positive Wirkung des Fibroblastenwachstumsfaktors 2 auf die Migration der Zellen, wobei die Proliferation nicht gesteigert werden konnte. Statistische Analysen ergaben einen relativen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Fibroblastenwachstumsfaktor 2- und verringerten Kallikrein-related 6-Expression in niedrig-differenzierten, oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen von männlichen Patienten mit nachgewiesenem, humanen Papillomavirus-16, angiolymphatischer Invasion und dem Konsum von Alkohol. Ein Zusammenhang zum Gesamtüberleben beim HNSCC besteht nicht.

Zusammengefasst bilden der Fibroblastenwachstumsfaktor 2 in Kombination mit dem Kallikrein 6-verbundenen Protein und Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor 3 keinen signifikant unabhängigen, prognostischen Komplex zur Beurteilung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion, aber sie stellen einen weiteren Baustein in der Entwicklung personalisierter Therapieformen in Kombination mit anderen Inhibitoren für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion dar.