



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

**Evaluation der Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren an
Plattenepithelkarzinomen der Kopf-/Halsregion unter Verwendung
der 3D-Zellkultur**

Autor: Jonas Heid
Institut / Klinik: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
Doktormutter: Prof. Dr. A. Lammert

Zahlreiche Plattenepithelkarzinomen der Kopf-/Halsregion (HNSCC) weisen eine verstärkte Expression des epidermalen Wachstumsrezeptors (EGFR) auf. Dieser gehört zur Familie der Rezeptortyrosinkinasen. Die Phosphorylierung dieser Rezeptoren lässt sich spezifisch mittels Tyrosinkinaseinhibitoren, wie Lapatinib und Afatinib, inhibieren. Aktuell existieren jedoch noch keine klinischen Studien, die den Einsatz derartiger Tyrosinkinaseinhibitoren bei Patienten mit HNSCC rechtfertigen. Von den EGFR-gerichteten Therapieformen ist derzeit lediglich der monoklonale Antikörper Cetuximab beim HNSCC zugelassen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die systematische visuelle und Assay-basierte Viabilitätstestung mehrerer HNSCC-Zelllinien unter Therapie mit den TKI Lapatinib und Afatinib in 2D- und 3D- Zellkultur. Außerdem wurde eine vergleichende Western Blot Analyse von Zelllysaten aus therapierten und nicht-therapierten Zellen beider Zellkulturformen durchgeführt. Zusätzlich wurde die Kokultur der Zelllinie UM-SCC 11B mit Fibroblasten untersucht. In der 3D-Zellkultur zeigte die Zelllinie UM-SCC 11B, im Gegensatz zur Zelllinie UM-SCC 22B, eine starke Resistenz ($IC_{50} > 50 \mu M$) gegenüber Lapatinib. Ebenso bestand eine stärkere Phosphorylierung des humanen epidermalen Wachstumsrezeptors 3 (HER3). Mittels Kokultur aus Zellen der Linie UM-SCC 11B und Fibroblasten konnte keine stärkere Resistenzentwicklung als in der 3D-Monokultur festgestellt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit veranschaulichen, wie sich unter verschiedenen Zellkulturbedingungen das Resistenzverhalten und die Signaltransduktion von Karzinomzellen verändert. Eine stärkere Phosphorylierung des HER3 bietet dabei einen plausiblen Erklärungsansatz für die beobachtete Resistenz gegenüber Lapatinib. Bekannte Charakteristika der 3D-Zellkultur, wie das Vorhandensein von nährstoffunterversorgten Arealen, verstärkte Zell-Zell-Kontakte sowie veränderte Wachstumseigenschaften, sprechen für eine bessere Repräsentation der in vivo vorhandenen Bedingungen, als dies durch die konventionelle 2D-Zellkultur möglich ist. Die 3D-Zellkultur stellt daher eine wesentliche Schnittstelle zwischen 2D-Zellkultur und Xenograft-Modellen dar. Das zukünftige Ziel besteht darin, mittels neuer Technologien, wie dem 3D-Bioprinting, weitere Möglichkeiten zur Erforschung der Tumormikroumgebung und von Resistenzbildungen von Karzinomen zu schaffen.