



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

Untersuchungen zur Alteration des Tumor-Mikromilieus bei Kopf-Hals-Karzinomen unter zielgerichteter Tumorthherapie in vitro

Autor: Manuel Thomas Knüttel

Institut / Klinik: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. Ch. Aderhold

Kopf-Hals-Tumore entstehen gemäß den Grundlagen der Karzinogenese prinzipiell durch die Akkumulation genomischer Veränderungen. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass sich die Ätiogenese, die morphologischen Charakteristika und weitere Merkmale dieses heterogenen Kollektivs neoplastischer Erkrankungen zum Teil deutlich unterscheiden. Ausgewählte, mit dem Humanen Papillomavirus (HPV)-assoziierte Tumore werden demnach bereits als eine eigene Subgruppe von Head and Neck Squamous Cell Carcinomas (HNSCCs) angesehen. Trotz technischer Fortschritte und zunehmender Erkenntnisse bezüglich der molekulargenetischen Grundlagen sind die Überlebenschancen einiger HNSCC-Patient*innen weiterhin stark limitiert. Dementsprechend kommt der Entwicklung neuartiger Therapieregime zur Prognoseverbesserung eine entscheidende Bedeutung zu. Diverse Substanzen, welche auf die selektive Modifikation bzw. Inhibition von Signalproteinen abzielen, wurden mit dieser Zielsetzung bereits entwickelt und für verschiedene Tumorerkrankungen zugelassen. Dies gilt auch für die in dieser Arbeit verwendeten Kinaseinhibitoren Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib sowie Everolimus.

Um einen potenziellen therapeutischen Effekt der Substanzen in Kopf-Hals-Tumoren identifizieren zu können, wurden in dieser Arbeit Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), Transforming Growth Factor beta (TGF β)-Proteine, phosphorylierter Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (pSTAT3), Fibroblast Growth Factors (FGFs) und Transforming Growth Factor alpha (TGF α) nach Kinaseinhibitorexposition mittels Sandwich-Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISAs) in zwei HPV-negativen und einer HPV-positiven Plattenepithelkarzinomzelllinie bestimmt und die erhobenen Werte mit chemo-naiven Kontrollen verglichen. Hierbei ließen sich signifikante Veränderungen der untersuchten Zielproteine MMP2, MMP14, TGF β 1, TGF β RII, pSTAT3, FGF1, FGF2 und TGF α induzieren.

Für die hier untersuchten MMPs ergaben sich unter dem Einfluss der verschiedenen Kinaseinhibitoren stark variierende Expressionsdynamiken, welche eine unterschiedliche Gewichtung von MMP-Signalen in der Karzinogenese von HNSCCs anzeigen. Die Abnahme der MMP-Konzentration gibt dennoch Hinweise auf ein suffizientes Ansprechen einiger Patient*innen, wohingegen die vornehmlich in der HPV-positiven Zelllinie verzeichnete Zunahme der MMP-Level auf eine virale Modulation korrelierender Signalwege schließen lässt. Die detektierten Alterationen der TGF β -Proteine weisen auf bestehende Verbindungen assoziierter Kaskaden zu den Zielproteinen der Medikamente sowie zytostatische Effekte in den untersuchten Plattenepithelkarzinomen hin. Bekannte Erkenntnisse aufgreifend, deuten die erhobenen Ergebnisse zudem die Abwesenheit TGF β -vermittelter Resistenzmechanismen an. Unter den applizierten Wirksubstanzen zeigte sich pSTAT3 überwiegend vermindert, wodurch sich eine Sensibilität der untersuchten Tumorzellen ableiten lässt. Der in der HPV-positiven Zelllinie festgestellte späte pSTAT3-Anstieg könnte jedoch ein sich sekundär entwickelndes, viral modifiziertes Therapieversagen anzeigen. Ebenfalls indiziert die dokumentierte Erhöhung der FGF1- und FGF2-Level eine Relevanz dieser Proteine für die Therapierefraktärität einiger HNSCCs. Gezielte anti-FGF-gerichtete Kombinationstherapien scheinen demnach erfolgsversprechende Ansätze zur Überwindung derartiger Resistenzen darzustellen. Die nachgewiesenen Veränderungen der TGF α -Werte deuten wiederum sowohl auf das Bestehen autokriner Regelkreise als auch auf eine Inhibitor-bedingte Modulation von Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Signaltransduktionswegen in den untersuchten Plattenepithelkarzinomen hin.

Zusammengefasst konnte in dieser Arbeit eine Kinaseinhibitor-induzierte Modulation verschiedener tumorassoziierter Signalproteine belegt werden. Durch Einordnung der Resultate in die aktuelle Literatur gelingt es zudem infrage kommende Verbindungen onkogener Signalkaskaden in plattenepithelialen

Karzinomen nachzuweisen sowie Aussagen über ein mögliches Therapieansprechen zu treffen. Entsprechend bilden die erhobenen Ergebnisse eine Grundlage für weiterführende Untersuchungen zur Identifikation individualisierter HNSCC-Therapieregime.