



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

**Über den Einfluss des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH) auf  
das Tumorwachstum und die Apoptose im weißen Hautkrebs**

Autor: Marcel Müller  
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Doktormutter: Prof. Dr. A. Schmieder

Der weiße Hautkrebs gehört zu den häufigsten Tumorentitäten weltweit. Während in den meisten Fällen mittels Exzision ein kurativer Therapieansatz möglich ist, ist die Prognose beim metastasierten Basalzell (BCC)- oder Plattenepithelkarzinom (SCC) tendenziell schlecht. Mit den in den letzten Jahren für das maligne Melanom entwickelten und zugelassenen T-Zell-gerichteten, immun-aktivierenden Therapien konnte die Mortalität der Stadium IV-Melanom-Patienten signifikant reduziert werden. Auch im metastasierten Plattenepithelkarzinom werden seit kurzem anti-PD-1-Antikörper wie Cemiplimab, Nivolumab sowie Pembrolizumab erfolgreich eingesetzt. Beim metastasierten Basalzellkarzinom sind hingegen Hedgehog-Inhibitoren Therapie der ersten Wahl. Trotz der aussichtsvollen Therapieoptionen sprechen über 40 % der Patienten beim metastasierten Hautkrebs auf die genannten Immuntherapien nicht an. Hier gilt es, weitere mögliche neue immunmodulierende Therapien zu entwickeln. Vielversprechende Targets könnten hierbei lokal in der Haut produzierte Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) sein. Insbesondere das Corticotropin-Releasing-Hormon wird dabei in humanen Hautkrebsarten produziert und kann so sowohl die Proliferation der Karzinomzellen als auch das Tumormilieu beeinflussen.

Im Rahmen dieser Studie sollte der Effekt von CRH auf die Proliferation und die Apoptose im weißen Hautkrebs untersucht werden. Dazu wurde zunächst die Expressionsstärke von Komponenten der HHN-Achse sowohl im BCC als auch im SCC immunhistochemisch analysiert und quantifiziert und anschließend der Effekt von CRH auf die Proliferation bzw. Apoptose von epidermoiden Karzinomzellen (A431-Zellen) *in vitro* untersucht.

Hierbei zeigten sich in den immunhistochemischen Färbungen humaner Gewebeproben eine eher schwach ausgeprägte Expression der HHN-Achsen-Komponenten im weißen Hautkrebs. Eine *in vitro* CRH-Stimulation der A431-Zellen führt zu einer dosisabhängigen IL-8 Sekretion, während die Sekretion von IL-10, TNF- $\alpha$  und TGF- $\beta$  nicht beeinflusst wird. In Bezug auf die Proliferation zeigt CRH einen hemmenden Effekt auf die Zellteilung der A431-Zellen, während das Überleben der A431-Zellen gefördert wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CRH sowohl Auswirkungen auf das Zytokinprofil, die Proliferation und die Apoptose von Plattenepithelkarzinomzellen hat. Aufgrund des deutlichen Einflusses von CRH auf den weißen Hautkrebs könnte eine adjuvante, zielgerichtete Therapie gegen Komponenten des HHN-Achsensystems durchaus sinnvoll sein, jedoch bedarf es weiterer Untersuchungen.