

Frank Lämmler
Dr. med. dent.

Das Expressionsmuster Angiogenese-assoziiierter Proteine in Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs

Geboren am 26.01.1971
Reifeprüfung 22.05.1990 in Mannheim-Neckarau
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1992 bis WS 1997/98
Physikum am 24.03.1995
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 20.01.1998

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C. Reißer

In der vorliegenden Arbeit werden die Expressionsmuster verschiedener Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren sowie des möglicherweise Angiogenese-assoziierten Moleküls Tenascin in Plattenepithelkarzinomen und Lymphknotenmetastasen des Kopf-Hals-Bereichs, in tumor-nah (<2cm) und tumor-fern (>2cm) gewonnenen Schleimhäuten immunhistochemisch untersucht. Es war Ziel der Arbeit festzustellen, ob die beobachteten Expressionsprofile auf eine Beteiligung dieser Wachstumsfaktoren an der Neoangiogenese von Kopf-Hals-Tumoren hinweisen und ob Tenascin an tumorassoziierten Umbauvorgängen der extrazellulären Matrix (EZM) beteiligt ist. Die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) konnte in nahezu allen untersuchten Tumoren und Lymphknotenmetastasen beobachtet werden; das VEGF-Protein wurde dabei sowohl in Tumorzellen wie auch in Endothelzellen der tumorbenachbarten Gefäße exprimiert und akkumulierte besonders um nekrotische Tumorareale. Für eine Beteiligung von VEGF an der Angiogenese von Kopf-Hals-Tumoren spricht die Tatsache, daß der Anteil an VEGF-positiven Endothelzellen in Gefäßen der untersuchten Lymphknotenmetastasen noch weiter zunahm. Die mögliche Bedeutung von VEGF für die Tumorneoangiogenese wird auch durch die Analyse der Tumorumgebung unterstützt, bei der gezeigt werden konnte, daß die Anzahl an VEGF-positiven Endothelzellen in den tumorversorgenden Gefäßen mit zunehmendem Abstand vom Tumor abnimmt. Die für VEGF spezifischen Rezeptoren flt-1 und KDR zeigen ein ähnliches Expressionsmuster: Die Anzahl von Gefäßendothelzellen, in denen die VEGF-R exprimiert werden, nimmt in den Gefäßen der Lymphknotenmetastasen zu und in den Gefäßen in der Umgebung der Tumoren ab. Überraschenderweise wurden die normalerweise auf Gefäßendothelzellen exprimierten VEGF-Rezeptoren darüberhinaus auch von einem Teil der Tumorzellen exprimiert. Auch der Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF-R) wurde in Form einer Zunahme des Anteils EGF-R-positiver Gefäßendothelzellen in Metastasen und einer Abnahme mit zunehmender Entfernung vom Tumor exprimiert. Unsere Ergebnisse sprechen für einen möglichen Zusammenhang von EGF-R-Expression und Neoangiogenese in malignen Kopf-Hals-Tumoren. Die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren Granulozyten-Koloniestimulierender-Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender-Faktor (GM-CSF) und ihre spezifischen Rezeptoren (G-CSF-R und GM-CSF-R), werden in einem Großteil der untersuchten Tumoren sowohl in den Tumorzellen wie auch Gefäßendothelzellen exprimiert. In der Tumorumgebung wird

das G-CSF/G-CSF-R-System geringer als im Tumor exprimiert, während GM-CSF und sein Rezeptor auch noch in Gefäßendothelzellen von tumor-fern gewonnenen Geweben in erheblichem Umfang nachweisbar ist. Insgesamt scheinen die vier untersuchten Wachstumsfaktoren ihre angiogene Aktivität in unterschiedlichen Kompartimenten auszuüben: G-CSF v.a. im Tumor selbst, VEGF und das EGF/EGF-R-System im tumor-nahen Gewebe und GM-CSF auch noch im tumor-fernen Gewebe. Die Untersuchung des EZM-Moleküls Tenascin zeigt, daß Tenascin selektiv und in den Tumorzellen der Plattenepithelkarzinome selbst exprimiert wird. Im Bereich der Tumoren war Tenascin im gesamten tumorumgebenden Bindegewebe nachweisbar, während die Tenascin-Expression in den Schleimhäuten der Tumorumgebung auf die Basalmembran begrenzt war. Hinweise auf eine Beteiligung von Tenascin an der Neoangiogenese ergeben sich aus der Tatsache, daß Tenascin vergleichbar den anderen angiogenen Wachstumsfaktoren in Gefäßendothelzellen der Tumorumgebung in abnehmendem Maße nachweisbar ist. Damit konnte erstmals ein möglichen Zusammenhang von Tenascin-Expression und Neoangiogenese in Kopf-Hals-Tumoren gezeigt werden. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, daß in Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs und in ihrer Umgebung koordinierte Veränderungen in der Expression angiogener Wachstumsfaktoren und Umbauvorgänge der EZM stattfinden. Weiterführende Untersuchungen müssen klären, ob und welche der untersuchten Wachstumsfaktoren die veränderte Tenascin-Expression in den Tumoren regulieren. Aus therapeutischer Sicht lassen sich bezüglich unserer Ergebnisse folgende Perspektiven darstellen: eine nur gegen einen angiogenen Wachstumsfaktor gerichtete Monotherapie, scheint in Kopf-Hals-Tumoren wenig sinnvoll zu sein, da eine Kompensation dieses Effekts durch andere hier vorgestellte angiogene Wachstumsfaktoren anzunehmen ist. Allerdings könnte die Kombination einer Therapie mit gegen VEGF gerichteten Antikörpern mit der Bestrahlung den Erfolg der Strahlentherapie steigern. Auch zeigen unsere Untersuchungen, daß das EZM-Molekül Tenascin in malignen Kopf-Hals-Tumoren als Zielmolekül für eine Inhibition der Neoangiogenese geeignet wäre.