

Ayse Safaltin
Dr. med. dent.

Die Bedeutung des Proteins Cortactin und des ERK-Signalweges in der lymphogenen Metastasierung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle

Fach/Einrichtung: Mund-Zahn-Kieferheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Freudlsperger

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle stellen trotz multimodaler Therapiekonzepte maligne Tumore mit einer Mortalitätsrate von über 40 % dar. Ihre schlechte Prognose beruht auf ihrer Eigenschaft, lokoregionäre Rezidive und Metastasen zu bilden. Auch wenn diese Tumorentität nur 5 % aller malignen Tumore weltweit ausmacht, bedarf es eines besseren Verständnisses der molekularen Signalwege sowie der Identifikation von Biomarkern zur Ermöglichung einer Risikostratifizierung und Individualisierung der Therapie für betroffene Patienten.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Expressionswerte von Cortactin, pCTTN421, pCTTN466, ERK und pERK in Mundhöhlenkarzinomen und korrespondierenden Lymphknotenmetastasen analysiert. Über Cortactin und ERK gibt es bereits zahlreiche wissenschaftliche Artikel, in denen ein Zusammenhang von schlechterer Prognose höherer Protein-Expression in Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte.

Auf Basis gut etablierter Methoden und auf Grundlage einer Patientendatenbank von 222 Patienten wurden Expressionsdaten der zuvor genannten Proteine im Hinblick auf Zusammenhänge mit klinischen Parametern untersucht. Hierzu wurden Patienten Gewebeproben oraler Plattenepithelkarzinome entnommen, Gewebearrays hergestellt und spezifisch zur Darstellung des jeweiligen Proteins angefärbt. Mithilfe von Kreuztabellen wurden Korrelationen der jeweiligen Proteinexpression mit klinisch-pathologischen Daten untersucht. Boxplotdiagramme stellen die Streuung der jeweiligen Proteinexpression im Primärtumor sowie in den Lymphknotenmetastasen dar. Überlebensanalysen mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens sowie der Cox-Regression dienten zur Analyse der Zusammenhänge der Proteinexpression mit dem Gesamt- und progressionsfreien Überleben der Patientenkohorte sowie Letzteres in Abhängigkeit relevanter klinischer Kovariaten.

Cortactin und ERK gelten – wie bereits in den aktuellen Studien mehrfach bewiesen – als Indikator für ein höheres Tumorstadium. Hohe pERK-Konzentrationen korrelieren mit einem

hohen Tumorstadium und Residualtumoren, wohingegen niedrige pERK-Konzentrationen mit einem geringen Tumorstadium assoziiert sind.

Die Boxplotdiagramme visualisieren bei den Lymphknotenmetastasen eine im Vergleich zu den Primärtumoren höhere Proteinexpression. Die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Cox-Regression zeigte nur bei Cortactin im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben einen signifikanten Einfluss. Die Proteinexpression in den Lymphknotenmetastasen zeigte keinen signifikanten Einfluss.

Die Identifikation von Biomarkern stellt einen zentralen Aspekt für die zukünftige Forschung im Bereich von Kopf-Hals-Tumoren dar. Cortactin und ERK können anhand der vorliegenden Arbeit und der verfügbaren Literatur als potenzielle Biomarker für die Risikostratifizierung hinsichtlich des Überlebens angesehen werden. Die vorliegenden Untersuchungen fanden auf Ebene der Proteinexpression statt; weitere Untersuchungen auf Ebene der Transkription sind für ein tieferes Verständnis der zugrunde liegenden Regulationsmechanismen der genannten und eventuell weiter assoziierter Proteine und Signalwege dringend erforderlich.