

Der Einfluss der extrazellulären Matrix auf die Cisplatin-Sensitivität von Keimzelltumorzelllinien

Stipendiat: Dr. med. Gamal Anton Wakileh, Ulm

Keimzelltumoren (KZT) des Hodens bilden die häufigste maligne Tumorentität bei Männern im Alter zwischen 14 – 44 Jahren. Sie entwickeln sich aus einer gemeinsamen Vorläuferläsion („Germ Cell Neoplasia In Situ“, „GCNIS“) und können in Seminome und Nicht-Seminome unterteilt werden. In fortgeschrittenen, metastasierten Stadien werden sowohl Seminome als auch Nicht-Seminome mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie behandelt. Dies führt in der überwiegenden Mehrheit der Patienten zu einer dauerhaften Krankheitsremission, in etwa 10-30% der Fälle entwickeln Patienten nach einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie jedoch ein Rezidiv der Erkrankung, was mit einem schlechteren krankheitsspezifischen Überleben einhergeht. Primär werden hierfür Resistenzmechanismen verantwortlich gemacht, die KZT gegenüber einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie entwickeln.

Während der Entwicklung und der Metastasierung entlang der Körpermittelachse via der lymphatischen Bahnen werden KZTs mit verschiedenen zellulären Mikromilieus konfrontiert. Die unterschiedlichen Zelltypen des Mikromilieus, wie zum Beispiel Fibroblasten, Epithelzellen und Immunzellen, können die Wachstumseigenschaften von KZT-Zellen sowie deren Ansprechen auf die Cisplatin-basierte Therapie beeinflussen. Dabei können Cisplatin-Resistenz-fördernde Mikromilieu-Faktoren in zwei Gruppen eingeteilt werden: physikalische und biologische Komponenten. Zu den physikalischen Komponenten gehören eine hohe Zelldichte, Stress durch Scherkräfte in flüssigem Medium und die extrazelluläre Matrix (EZM). Zu den biologischen Komponenten, die das Ansprechen auf Cisplatin beeinflussen können, zählen die biochemischen Folgen des Tumorstwachstums, wie die Hypoxie und das Vorhandensein von nicht krebsartigen Zellen, wie z. B. Stromazellen, Tumor-assoziierten Fibroblasten und Immunzellen.

Die EZM stellt eine wichtige Komponente des Tumormikromilieus dar. Ihre Rolle besteht u.a. darin, als physikalisches Gerüst für die Zellen zu dienen. Zudem sezerniert die EZM Moleküle, welche für das Wachstum, die Migration und die Differenzierung von Zellen erforderlich sind. Änderungen an der Elastizität der EZM können zudem eine physikalische Barriere darstellen, welche die Aufnahme von Zytostatika in Krebszellen verhindert. Zusätzlich kann durch die Wechselwirkungen der EZM mit umliegenden Zellen die Resistenz gegenüber Chemotherapeutika gefördert werden, in dem es zu einer Aktivierung anti-apoptotischer Signalwege kommt. Zu den wichtigen EZM-Faktoren zählen Kollagene, Proteoglykane, Glykoproteine und freie Glykosaminoglykane (GAG)-Ketten (z.B. Hyaluronsäure). In Kopf-und-Hals-Tumorzellen konnte bereits gezeigt werden, dass durch Kultivierung der Zellen in Anwesenheit von Hyaluronsäure die Cisplatin-induzierte Apoptoserate verringert werden konnte. Dies deutete darauf hin, dass Hyaluronsäure die Cisplatin-Resistenz in diesen Tumorzellen fördert. In Vorarbeiten der AG Nettersheim konnte auch in testikulären KZT-Geweben (Seminome und Nicht-Seminome) und korrespondierenden Zelllinien die Expression des Hyaluronsäure-Rezeptors CD44 auf RNA- und Protein-Ebene nachgewiesen werden.

Im Rahmen des Forschungsprojekts erfolgt die systematische Analyse des Einflusses der extrazellulären Matrix auf die Cisplatin-Sensitivität von KZT-Zelllinien. Der Fokus liegt dabei u. a. auf der Interaktion von Hyaluronsäure mit dessen Rezeptor CD44 auf KZT-Zellen. Hierzu soll auf mRNA- und Protein-Ebene die Expression anti-apoptotischer und Cisplatin-Resistenz-Faktoren nach in vitro-Kultivierung in Anwesenheit von Hyaluronsäure und Cisplatin untersucht werden. Ebenso soll durch Verwendung von Hyaluronsäure-Inhibitoren und durch eine RNAi-vermittelte Reduktion der CD44-Expression die funktionelle Rolle von Hyaluronsäure und CD44 in der Cisplatin-Resistenz analysiert werden.

Durch diese Studie können wichtige Erkenntnisse zu der funktionellen Rolle der EZM und von Hyaluronsäure / CD44 in der Entwicklung einer Cisplatin-Resistenz von KZTs erlangt werden.