

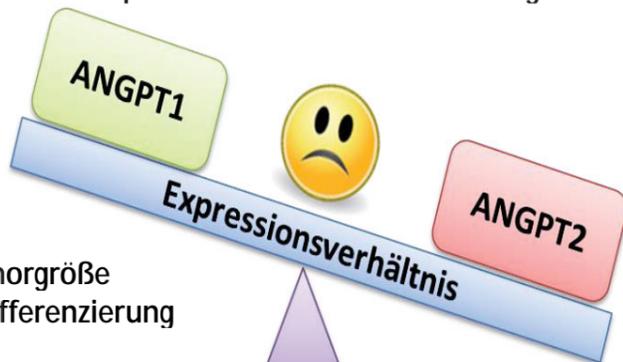
Einfluss des Genexpressionsverhältnisses der Gene ANGPT1 und ANGPT2 in OSCC

Sonja Sielker, Nicolai Purcz¹, Christoph Sproll², Yahya Acil¹,
Johannes Kleinheinz, Susanne Jung

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Münster

Zusammenfassung

Wir konnten eine konträre Expression von ANGPT1 und ANGPT2 in den 83 OSCC Proben beobachten. Das Expressionsverhältnis kippt in Richtung ANGPT2, wenn die Expressionsrate von ANGPT2 steigt.



Dies ist der Fall bei:

- Zunehmender Tumorgroße
- Zunehmende Dedifferenzierung

Ratio ANGPT1/ANGPT2 prognostischer Faktor:

- Tumorangiogenese
- Tumorwachstum / -aggressivität

Einleitung

Die Familie der Angiopoietine sind Wachstumsfaktoren, die eine wichtige Rolle bei der Angiogenese und Vaskulogenese spielen. ANGPT1 ist maßgeblich an der Reifung und Stabilisierung der Blutgefäße beteiligt; es fördert die Migration, Adhäsion und Überleben von Endothelzellen.

ANGPT2 ist ein direkter Antagonist von ANGPT1. Es zerstört die Verbindungen zwischen dem Endothelium und den per-vaskulären Zellen und leitet die vaskuläre Regression ein. In Kombination mit einer erhöhten Expression von VEGF kommt es jedoch zur Neo-Vaskularisierung (Fagiani et Christofori, 2013).

In einer vorherigen Studie haben wir das Expressionsprofil der „VEGF signalling pathway“ (KEGG) analysiert und dabei u.a. eine signifikante Überexpression von VEGFA in den Proben nachweisen können (Jung et al., 2013)

Material & Methode

Das Expressionsprofil von 83 Proben (Tab. 1) wurde mittels „whole genome“ Mikroarray-Technologie (4x44K; GLP4133; Agilent Technologies) erstellt und mit Hilfe der „GeneSpring“ Software analysiert (Jung et al., 2013). Normalisiert wurde auf ein Kontrollpool „gesunder“ Schleimhautproben (Expression = 1). Bei Expressionswerten unter 1 ist das Gen in den Tumorproben runter reguliert und bei Werten über 1 ist es überexprimiert.

Tab. 1: Klinische Parameter der 83 OSCC-Proben (modifiziert nach Jung et al., 2015)

NMT					UICC		
T	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	G	Anzahl (%)		Anzahl (%)
T1+T2	56 (67)	N0	53 (64)	G1	2 (2)	I	15 (18)
T3+T4	27 (33)	N+	30 (36)	G2	67 (81)	II	22 (27)
				G3	14 (17)	III	9 (11)
						IV	37 (44)

Ergebnisse

Die Expression von ANGPT1 nimmt mit T-Stadium und Grading ab. Bei einer Proben (G1) wurde CD31 in der IHC nachgewiesen und ANGPT1 war überexprimiert; demgegenüber war ANGPT2 runter reguliert (Tab. 2, Jung et al., 2015). Die Expressionsrate von ANGPT2 nimmt mit T-Stadium und Grading zu. Es ist eine konträre Expressionsrate von ANGPT2 zu ANGPT1 erkennbar (Tab. 2; Jung et al., 2015).

Tab. 2: Expressionsfaktoren der Gene ANGPT 1 und ANGPT 2 bezogen auf T-Stadium ($p < 0,05$) und Grading ($p > 0,05$) in OSCC-Proben (N = Lymphknotenmetastasen; \pm = Standardabweichung; (n) = Anzahl der Tumorproben; modifiziert nach Jung et al., 2015)

Gen	T1+T2 (n=56)			T3+T4 (n=27)		
	all	N- (n=39)	N+ (n=17)	all	N- (n=14)	N+ (n=13)
ANGPT1 (NM_001146)	0,51 \pm 0,32 (51)	0,41 \pm 0,32 (35)	0,33 \pm 0,20 (16)	0,29 \pm 0,16 (27)	0,27 \pm 0,15 (14)	0,33 \pm 0,18 (13)
ANGPT2 (NM_001147)	3,43 \pm 1,73 (52)	3,52 \pm 1,73 (35)	3,51 \pm 1,08 (17)	3,91 \pm 1,92 (25)	4,40 \pm 1,81 (13)	3,39 \pm 1,99 (12)

Gen	G1 (n=2)			G2 (n=67)			G3 (n=14)		
	all	N- (n=1)	N+ (n=1)	all	N- (n=44)	N+ (n=23)	all	N- (n=8)	N+ (n=6)
ANGPT1 (NM_001146)	1,13 \pm 0,17	1,3	0,96	0,34 \pm 0,19 (64)	0,33 \pm 0,19 (41)	0,36 \pm 0,19 (23)	0,28 \pm 0,17 (14)	0,36 \pm 0,25 (8)	0,2 \pm 0,07 (6)
ANGPT2 (NM_001147)	2,55 \pm 1,68	0,87	4,23	3,53 \pm 1,65 (13)	3,86 \pm 1,89 (41)	2,94 \pm 1,20 (23)	3,39 \pm 1,82 (13)	1,81 \pm 0,45 (6)	5,25 \pm 1,47 (6)

Wird nun das Expressionsverhältnis von ANGPT1 zu ANGPT2 betrachtet („Ratio Gesund / Ratio Tumor“) erkennt man deutlich, dass das Verhältnis mit Tumorgroße und Grading zunimmt; mit steigender Expression von ANGPT2 steigt das Verhältnis (Abb.1).

Weiter ist erkennbar, dass das Verhältnis in Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen stärker ansteigt, als in Tumoren mit Lymphknotenmetastasen.

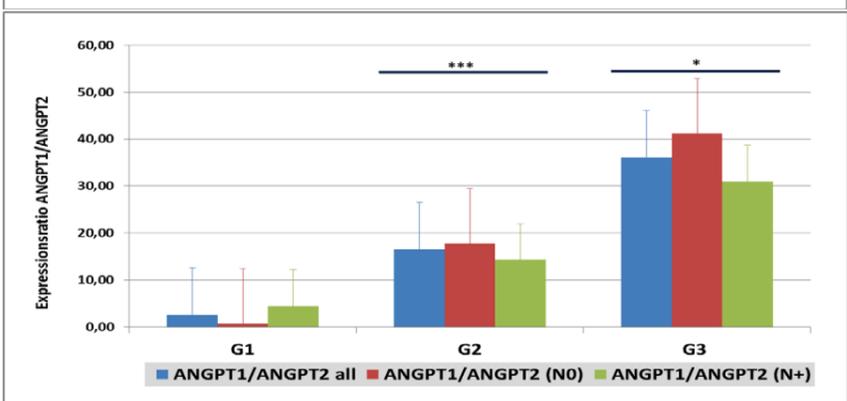
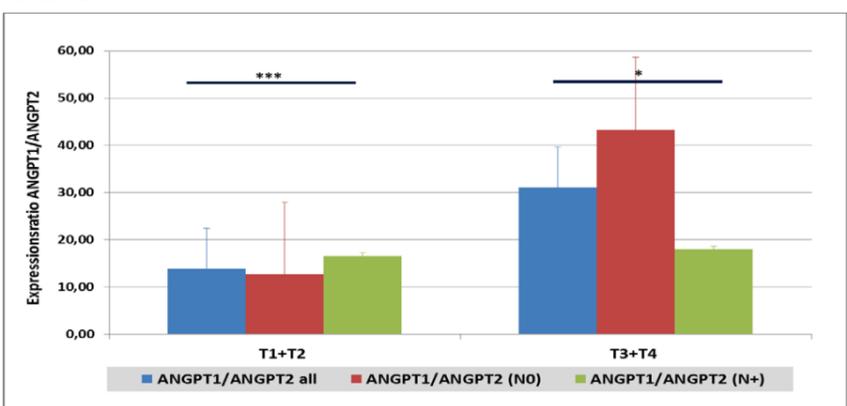


Abb. 1: Expressionsratio der Gene ANGPT 1 und ANGPT 2 in Relation zum gesunden Pool bezogen auf T-Stadium und Grading in OSCC-Proben (N = Lymphknotenmetastasen; * = statistische Signifikanz)