

## EINLEITUNG:

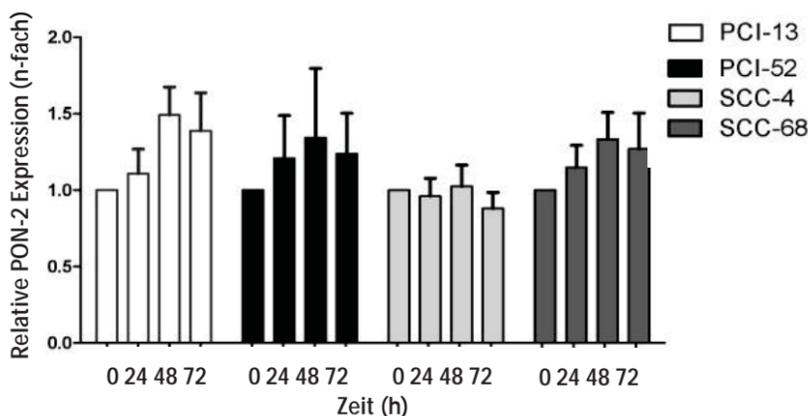
Eine Überexpression anti-apoptotischer Proteine durch den Tumor stellt einen Überlebensvorteil unter Bestrahlung dar und verhindert eine Aussage über das individuelle therapeutische Ansprechen.

Das Enzym Paraoxonase-2 (PON-2) reduziert in Endothelzellen regelmäßig eine übermäßige ROS-Produktion und wirkt somit der mitochondrial induzierten Apoptose entgegen. Da die strahlenvermittelte Apoptose ebenfalls durch ROS induziert wird, könnte PON-2 auch Tumorzellen vor der Apoptose schützen. In diversen Malignomen (Leber, Oesophagus, NHL) konnte bereits eine Überexpression von PON-2 nachgewiesen werden. Die Expression und der funktionelle Einfluss von PON-2 auf die Strahlentherapieresistenz des oralen Plattenepithelkarzinoms wurden hingegen noch nicht untersucht.

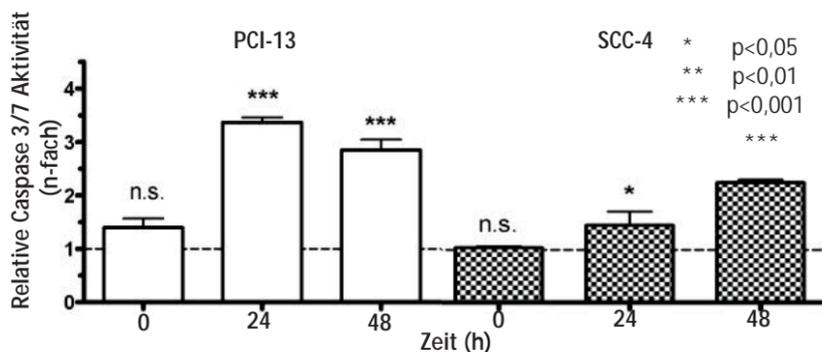
## MATERIAL UND METHODEN:

Im *in vitro* Ansatz wurde eine quantitative Analyse der basalen PON-2 Proteinexpression in vier oralen Plattenepithelkarzinomzelllinien (PCI-13, PCI-52, SCC-4, SCC-68) mittels western blot und anschließender ChemiDoc-Analyse durchgeführt (Abb. 1). Analog wurde das basale Proteinexpressionsmuster an humanen Tumorbiopsien (n=5) im Vergleich zur gesunden Mukosa (Abb. 2) analysiert. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der PON-2 Proteininduktion nach singularer Bestrahlung mit 7 Gy in der Zellkultur und parallel hierzu die strahlenvermittelte Aktivität von Caspase 3 und 7 (Abb. 3) in der Zelllinie SCC-4, sowie nach temporärem PON-2 knockdown mittels si-RNA gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe (Abb. 4).

Abb.3: PON-2 Proteininduktion nach singularer Bestrahlung (7Gy)



Aktivität der Caspase 3/7 nach singularer Bestrahlung (7 Gy)



## ERGEBNISSE:

PON-2 wird auf Proteinebene in oralen Plattenepithelkarzinomen *in vivo* und *in vitro* variabel exprimiert (Abb. 1 und 2). Eine erhöhte basale PON-2 Expression innerhalb der Tumorzellen, korreliert dabei im *in vitro* Versuch mit einer erhöhten Resistenz gegenüber der strahlentherapeutisch induzierten Apoptose (Abb. 3). Umgekehrt führt der temporäre knockdown von PON-2 zu einer erhöhten Caspaseaktivität nach Bestrahlung (Abb. 4). Die Zelllinie SCC-4 zeigte die höchste basale PON-2 Expression und nach Bestrahlung die niedrigste Aktivität der Caspasen 3/7.

## DISKUSSION:

Während manche Tumore primär bereits eine erhöhte PON-2 Proteinexpression aufweisen, reagieren andere auf die Bestrahlungstherapie mit einer Induktion von PON-2. Eine vermehrte PON-2 Expression in der Tumorzelle, basal oder als Antwort auf eine Bestrahlung, könnte einen Überlebensvorteil für die Tumorzelle unter der Therapie darstellen.

## SCHLUSSFOLGERUNG:

Eine erhöhte PON-2 Expression geht mit einer erhöhten Strahlentherapieresistenz einher. Die Analyse der PON-2 Proteinexpression in Tumoren der Mundhöhle könnte als Surrogatparameter für das Ansprechen einer adjuvanten Strahlentherapie dienen, um therapieresistente Mundhöhlenkarzinome zu identifizieren. In weiteren Studien gilt es zu klären, ob PON-2 auch der chemotherapeutisch induzierten Apoptose, bspw. durch Cis-Platin entgegenwirkt und ob sich PON-2 als mögliches Angriffsziel einer adjuvanten Therapie eignet.

Abb.1: Basale PON-2 Proteinexpression

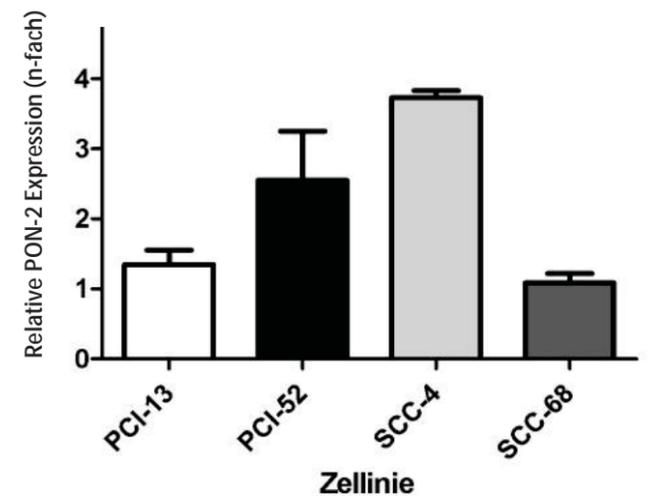


Abb.2: In vivo PON2-Proteinexpression

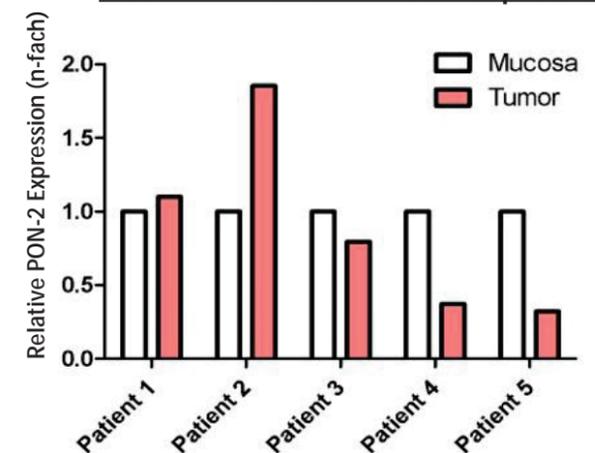
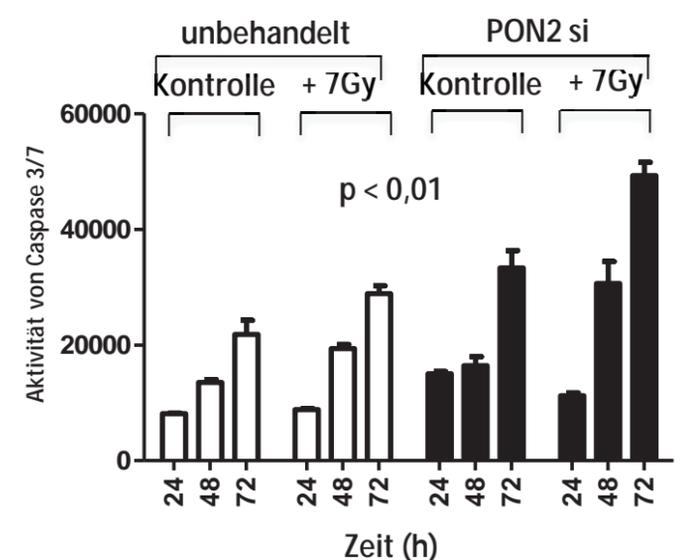


Abb.4: Aktivität der Caspase 3/7 72h nach temporärem PON-2 si knockdown in SCC-4



western blot 72h nach PON2-si

