

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Funktion des Nectin-4 bei der
Entstehung von Resistenzmechanismen
im Ovarialkarzinom und die Validierung
als potenziell prädiktiver und
prognostischer Marker**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Julia Feuerbor

aus Höxter

Kiel 2022

1. Berichterstatter*in:
Herr Prof. Dr. Dirk O. Bauerschlag
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

2. Berichterstatter*in:
Frau Prof. Dr. Anne Letsch
Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten
Hämatologie und Onkologie

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2023

Abstract

Das Ovarialkarzinom stellt in der Bundesrepublik Deutschland den dritthäufigsten gynäkologischen Tumor nach dem Mamma- und Endometriumkarzinom dar und geht mit einer hohen Letalität sowie einer äußerst schlechten Prognose einher. Diese sind nicht zuletzt durch späte und unspezifische Symptomatik, verzögerte Diagnosestellung, fehlende effektive Screening-Strategien und dem ausgeprägten Auftreten von Resistzenzen gegenüber der Chemotherapie zu begründen. Um eine effektive Früherkennung möglich zu machen und ein adäquates Therapiemonitoring zu gewährleisten, ist es von entscheidender Bedeutung, die Zusammenhänge der Resistenzmechanismen zu verstehen, Möglichkeiten einer Sensibilisierung zu erforschen und zuverlässige Tumormarker zu evaluieren.

In dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass Nectin-4 *in vitro* und *in vivo* bei resistenzfördernden Prozessen involviert ist und einen vielversprechenden Ansatz als prädiktiver und prognostischer Marker für das Ovarialkarzinom darstellen könnte.

In Zellkulturversuchen zeigte sich, dass basale Nectin-4-Konzentrationen im Überstand von Cisplatin-resistenten Ovarialkarzinom-Zelllinien höher lagen als in Zellkulturüberständen sensitiver Zellen. Eine Behandlung der Ovarialkarzinom-Zellen mit Cisplatin bewirkte in den sensiblen Zelllinien eine konzentrationsabhängige Steigerung des Nectin-4-*Shedding*, wohingegen eine solche Induktion in den resistenten Zelllinien nicht zu beobachten war. Demnach scheinen erhöhte Nectin-4-Konzentrationen mit der Entwicklung, beziehungsweise Aufrechterhaltung von Resistzenzen gegenüber Cisplatin assoziiert zu sein. Bestätigend dazu führte eine Inhibition der *Sheddasen* ADAM10 und ADAM17 sowohl in sensiblen als auch resistenten Ovarialkarzinom-Zellen zu einer Erniedrigung der Nectin-4-Konzentrationen und bewirkte darüber eine Steigerung der Apoptose. Somit ist anzunehmen, dass eine Sensibilisierung Cisplatin-resistenter Zellen mittels Inhibition von ADAM10/17 und Nectin-4 gelingen könnte. Ähnliche therapeutische Ansätze existieren bereits für das Urothelkarzinom. Außerdem könnten sich verändernde Nectin-4-Spiegel als Tumor- oder Resistenzmarker eignen.

Um die Hypothese auf translationaler Ebene zu überprüfen, wurde Nectin-4 zum einen in perioperativen und zum anderen in Verlaufsseren von Ovarialkarzinom-Patientinnen gemessen. Es zeigte sich, dass Nectin-4-Konzentrationen im Vergleich zu einer populationsrepräsentativen Kontroll-Kohorte erhöht waren. Höhere Nectin-4-Konzentrationen korrelierten zudem mit frühen FIGO-Stadien I/II, postoperativ makroskopischer Tumorfreiheit R0 sowie histologisch günstigen Subtypen, worin das Potenzial eines Frühmarkers zur Detektion des Ovarialkarzinoms liegt. In den Verlaufsseren wurden spezifische Nectin-4-Muster detektiert, deren genauere Analyse anhand einer größeren Kohorte zu beurteilen bleibt. Weiterführende Untersuchungen zur funktionellen Auswirkung der Nectin-4-Expression im Ovarialkarzinom sollten zudem vervollständigt werden, um ein besseres Verständnis davon zu erlangen, inwieweit Nectin-4 die Tumorprogression fördert und ein therapeutisches Ziel zur Behandlung von Ovarialkarzinomen im Spätstadium sein könnte.

Es bleibt festzuhalten, dass Nectin-4 in entscheidenden Prozessen der Cisplatin-Resistenz involviert ist und ein vielversprechender Marker zur Detektion des Ovarialkarzinoms zu sein scheint. Es bedarf allerdings weiterer Untersuchungen und einer Validierung anhand einer größeren Kohorte.