

EpCAM Expression und Funktion in Primärkarzinomen und disseminierten Tumorzellen des Oesophagus

O. Gires¹, A. Berghaus¹, N. Stoecklein², C. Driemel², H. Kremling¹

¹Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. LMU, München. Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus

²Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie. UKD Düsseldorf. Direktor: Prof. W. Knoefel



Einleitung

Die Bildung von Metastasen ist mit einem erheblich verschlechterten Gesamtüberleben und einer starken Morbidität von Karzinompatienten assoziiert. Zirkulierende und disseminierte Tumorzellen (CTC/DTC) werden als Quelle für Metastasen betrachtet und stellen Zwischenstufen der metastatischen Kaskade dar. Eine epithelial-zu-mesenchymal Transition (EMT) liegt den notwendigen Phänotypenwechsel während der metastatischen Kaskade zu Grunde. Die klinische Isolierung von CTCs erfolgt unter Verwendung des CellSearch Systems, welches sich die Oberflächenexpression des Tumor-assoziierten Antigens EpCAM zu Nutze macht. Obschon zunächst eine gleichbleibende Expression von EpCAM angenommen wurde, weisen jüngere Ergebnisse auf eine mögliche Dynamik in der Expression des Moleküls. In der vorliegenden Arbeit wurde die Expression und Funktion von EpCAM in primären Oesophagealkarzinomen und disseminierten Zellen untersucht.

Material und Methoden

Disseminierte Karzinomzellen von Patienten mit Ösophagealkarzinomen (n=90) wurden in Knochenmarkspunktionen mit EpCAM- und Zytokeratin-spezifischen Antikörpern angefärbt. In vitro Assays und Xenotransplantationen erfolgten mit den Kyse30 und Kyse520 Zelllinien.

Ergebnisse

- ❖ Verlust der EpCAM Expression in DTCs bei ca. 2/3 der Patienten (Abb. 1; Driemel et al.)
- ❖ Starke Korrelation der EpCAM Expression auf DTCs mit schlechtem Gesamtüberleben und Vorhandensein von Metastasen (Abb. 1, Driemel et al.)

- ❖ Starke Expression von EpCAM induziert erhöhtes Tumorgewicht (Abb. 2; Driemel et al.)
- ❖ Verminderung der EpCAM Expression in der EMT (Abb. 2; Driemel et al.)
- ❖ Verminderte Expression von EpCAM korreliert mit gesteigerter Migration und Invasivität (Abb.3)

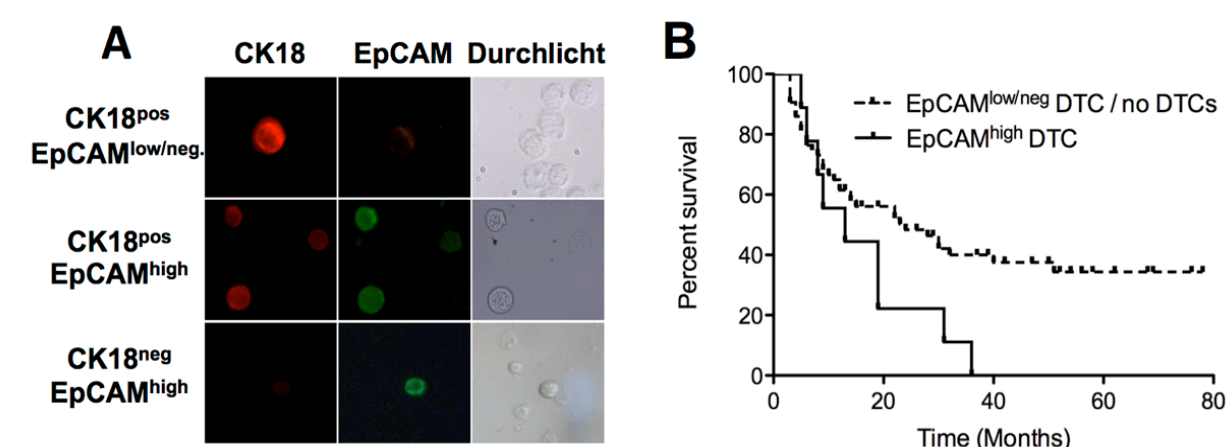


Abb.1: EpCAM und Zytokeratin Expression in DTCs. (A) DTCs von Patienten mit Oesophagealkarzinomen wurden auf die Expression von EpCAM und Zytokeratin getestet. (B) Kapan-Meier Überlebenskurve stratifiziert nach EpCAM Expression in DTCs.

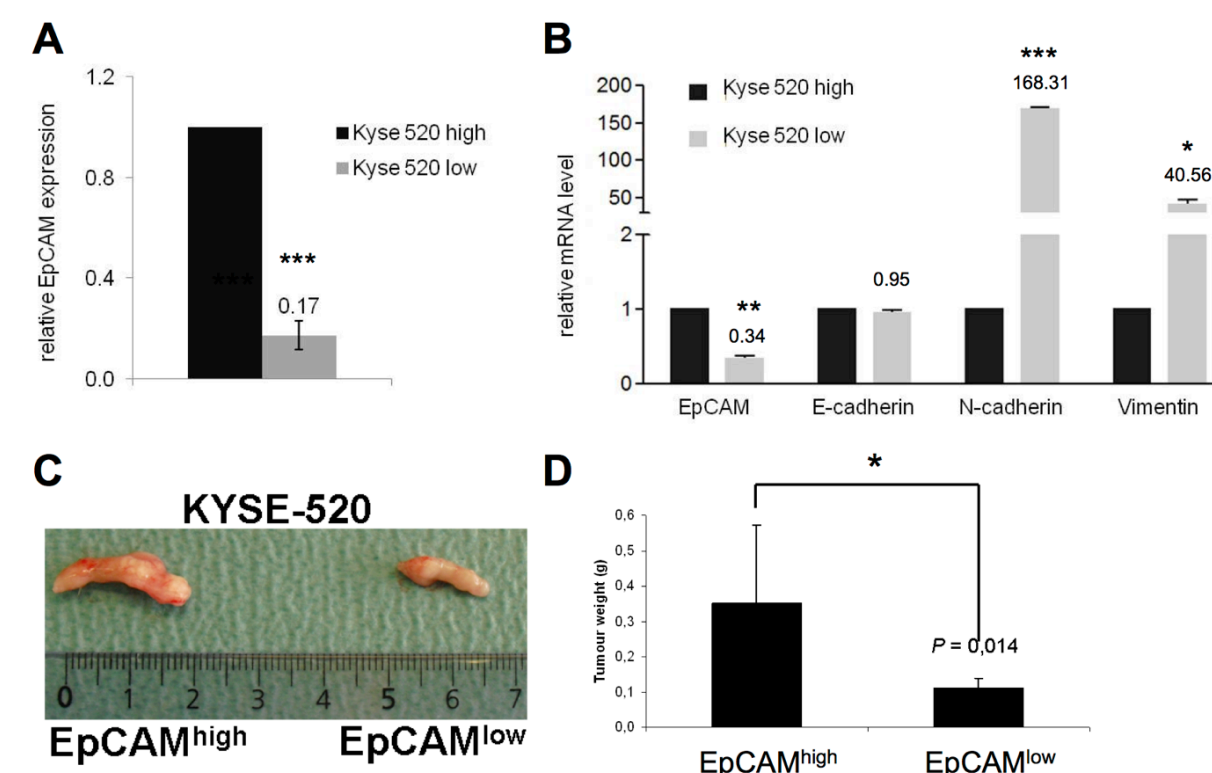


Abb.2: (A) Subklone der Kyse Zelllinie wurden anhand ihrer EpCAM Expression angereichert. Kyse^{low} Zellen haben eine starke verminderte Expression von EpCAM. (B) Kyse^{low} Zellen haben einen mesenchymalen Phänotyp. (C-D) EpCAM^{high} Zellen bilden Tumore mit erhöhtem Gewicht.

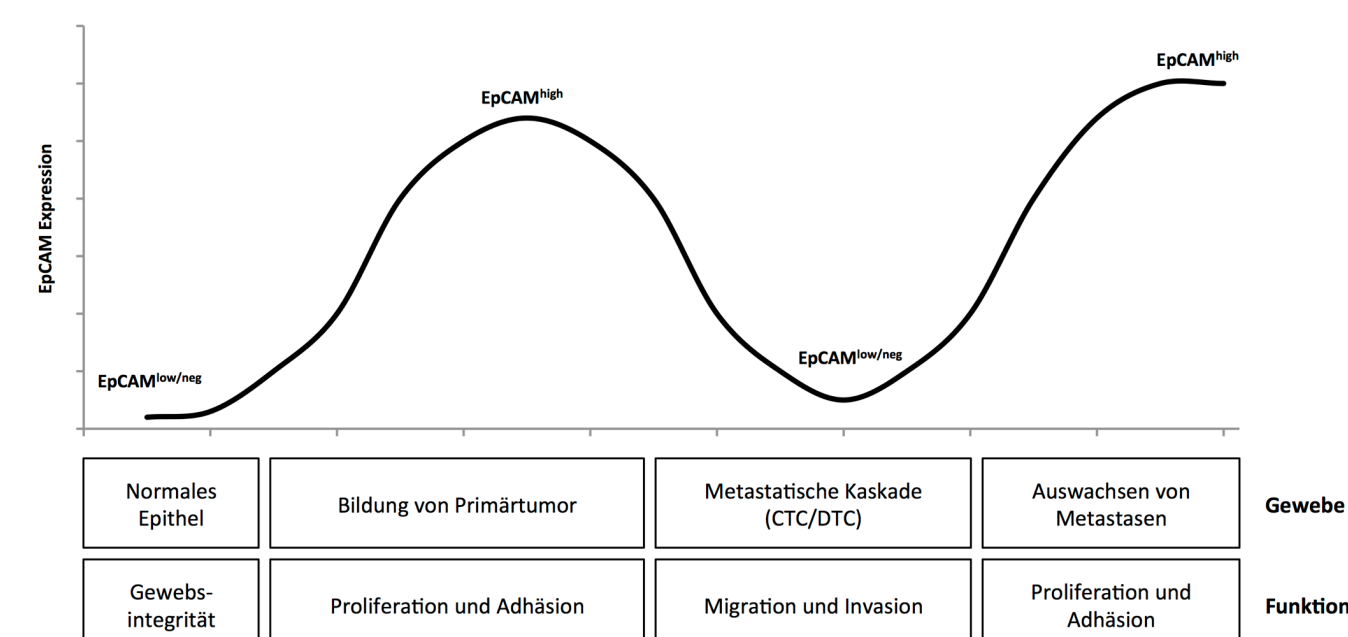


Abb.3: Schema der EpCAM Expression in der Tumorprogression

Diskussion und Schlussfolgerungen

EpCAM wird als Ankermolekül zur Isolierung und anschließenden Charakterisierung von CTCs herangezogen. Der FDA-zertifizierte CellSearch Kit basiert auf die Expression von EpCAM und weist prognostisches Potenzial auf. Wir konnten zeigen, dass die Expression von EpCAM Tumorzellen im Verlauf der Tumorprogression und bei der metastatischen Kaskade dynamisch ist. Primärtumore (und Metastasen) sind durch eine starke Expression charakterisiert, die für das Tumorstadium notwendig ist. EMT wiederum geht einher mit einer Verminderung der EpCAM Expression, welche eine gesteigerte Migration und Invasion vermittelt (Abb. 3). Die dynamische Expression von EpCAM beruht auf der Funktion des Proteins in der Tumorprogression und muss zukünftig bei der Behandlung von Patienten und bei der Isolierung und Charakterisierung von CTC/DTCs berücksichtigt werden. Neue Marker für EpCAM-negative CTC sind daher dringend notwendig.

Referenzen

C. Driemel et al., O. Gires (2013) Oncogene, (33) 4904

O. Gires & N. Stoecklein (2014) Cell Mol Life Sciences, (71) 439