



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchungen zum Einfluß der Tumor-Plättchen-Interaktion in vivo und ex vivo auf die Tumorangio-genese in Glioblastomen

Autor: Elena Plaxina
Institut / Klinik: Abteilung für Neuroradiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. A. Brockmann, M.Sc.

Für verschiedene solide Tumorentitäten (z.B. Nierencarcinome, Mesotheliome, Lungencarcinome, Ösophaguscarcinome, kolorektale Tumoren, verschiedene gynäkologische Tumoren und Brustkrebs) wird eine Thrombozytose zum Zeitpunkt der Diagnose als ungünstiger prognostischer Faktor beschrieben, welche signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit der Patienten korreliert. Postuliert wird eine vermehrte Aktivierung der Plättchen in den Tumorgefäßen mit Freisetzung von pro-angiogenen Substanzen aus den aktivierten Plättchen. In einer von uns durchgeführten Studie haben wir festgestellt, dass auch für an einem Glioblastom erkrankte Patienten eine präoperative Thrombozytose signifikant mit einer verringerten Überlebenszeit korreliert. Ferner konnten wir in Vorstudien eine Steigerung der Proliferation und Migration von Glioblastom- und Endothelzellen durch plättchensezernierte Zytokine in vitro nachweisen. Die Ergebnisse verschiedener tierexperimenteller Studien zur Tumor-Plättchen-Interaktion anderer Gruppen sind nicht eindeutig. Um den Einfluss der Tumor-Plättchen-Interaktion in vivo genauer zu untersuchen, führten wir im Rahmen der Dissertation die im Folgenden beschriebenen Arbeiten durch.

Immundefizienten Nacktmäusen (nunu/NMRI) wurden subkutan Glioblastomzellen ($0,7 \times 10^6$ G55T2) injiziert. Das Wachstum der Tumoren wurde in drei Behandlungsgruppen untersucht: Die erste Gruppe (n=5) von Mäusen wurde unter Verwendung eines monoklonalen Ratte anti-Maus Antikörpers (anti-GPIIb) ab Tag 1 nach der Tumorzellinjektion subtotal plättchendepletiert und entwickelte überwiegend thrombopenische Purpura, die zweite Gruppe (n=5) erhielt einen unspezifischen polyklonalen Antikörper, welcher erfahrungsgemäß keinen Einfluss auf die Plättchenzahl hat, während die dritte Gruppe mit Kochsalzlösung behandelt wurde. Die Versuche wurden wiederholt, wobei im Wiederholungsversuch die Plättchendepletion erst ab Tag 8 nach Tumorzellinjektion induziert wurde, um so auch den möglichen Einfluss der Plättchendepletion auf Tumoren mit bereits etablierten Tumoren zu untersuchen. An Tag 14 nach der Tumorzellinjektion zeigten sich in allen drei Behandlungsgruppen in beiden Experimenten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Tumolvolumens ($p > 0,05$). Ferner zeigten immunhistologische Analysen der Tumoren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Tumorgefäßdichte (CD31-Färbung) und der Proliferationsrate (Ki67-Färbung) der explantierten Tumoren, sowohl in zufällig ausgewählten Tumorregionen, als auch in Tumorregionen mit offensichtlich hoher Gefäßdichte bzw. Proliferationsrate (sog. *hot spots*).

Aus diesen Ergebnissen schließen wir, dass selbst deutliche Unterschiede in der Plättchenzahl das Tumorstadium zumindest bei Mäusen nicht relevant beeinflussen, und die bei Tumorkranken regelmäßig beobachtete Thrombozytose vermutlich eine Folge des Tumorstadiums ist, aber kein relevanter Einfluss der Plättchenzahl (und damit auch der Plättchen selbst) auf das Tumorstadium zu erwarten ist.