

Armin Küllmer

Dr.med.

Einfluss von Interleukin-18 auf die Angiogenese und Prognose beim kolorektalen Karzinom

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Moritz Koch

In der vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss von Interleukin-18 und dem IL-18-Rezeptor auf die Angiogenese und Prognose beim kolorektalen Karzinom untersucht. Hierzu wurden Tumorzelllinien auf die Expression von IL-18 und dessen Rezeptor überprüft und näher charakterisiert. In einem zweiten Schritt konnte die Expression des IL-18-Rezeptors auf mRNA-Ebene sowie teilweise auf Proteinebene durch IFN- γ bzw. TNF- α gesteigert werden. Zur Untersuchung der Wirkung von IL-18 auf die Angiogenese wurden Tumorzellen mit IL-18 stimuliert und anschließend die Expression von HIF1 α und VEGF gemessen. Der Versuch erfolgte sowohl mit als auch ohne vorherige Beeinflussung der Rezeptorexpression. Als Ergebnis steht fest, dass IL-18 bei kolorektalen Tumorzellen direkt die Sekretion von VEGF signifikant mindert. Zur Untersuchung der klinischen und prognostischen Bedeutung von IL-18 wurden Tumor- und Schleimhautproben von 71 Patienten auf das Vorliegen von IL-18 und dessen Rezeptorketten überprüft. Es zeigte sich, dass in der Mehrzahl der Fälle IL-18 und IL18RAP im Tumor schwächer exprimiert werden als in der zugehörigen Schleimhaut.

Wie wir mit der Angiogeneseinhibition zeigen konnten übt IL-18 auf Tumorzellen hemmende Effekte aus. Durch Herabregulation der Synthese von IL-18 sorgen die Tumorzellen für einen Mangel des sie schädigenden Agens. Dadurch verhindern sie die zahlreichen abwehrzellstimulierenden Wirkungen von IL-18. Kolorektale Tumorzellen nutzen eine weitere Strategie zum Eigenschutz: IL-18 kann keine direkten Effekte auf Zellen ausüben, die den IL-18-Rezeptor nicht besitzen. Daher fahren Tumorzellen die Synthese des Rezeptors herunter, um den direkten Antitumoreffekten wie der Angiogeneseinhibition zu entgehen. So richtig diese Erkenntnisse sind, so haben sie sich jedoch nicht als prognostisch relevant für Patienten mit kolorektalem Karzinom erwiesen. Prognostische Relevanz scheinen nur die indirekten Antitumoreffekte zu besitzen, die über die Wirkungen von Interleukin-18 auf das Immunsystem vermittelt werden.