



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

Der Einfluss des extrazellulären Matrixproteins Fibronektin auf das Wachstum von Knochenmetastasen

Autor: Anja von Au
Institut / Klinik: Institut für Immunologie und Serologie, Medizinische Fakultät Heidelberg
Doktormutter: Prof. Dr. I. Nakchbandi

Diese Arbeit befasste sich mit dem Tumorwachstum von Knochenmetastasen in Abwesenheit verschiedener Fibronektin-Isoformen. Die vermehrte Einlagerung von Fibronektin in sogenannte prämetastatische Nischen fördert vermutlich die Metastasierung der disseminierten Tumorzellen. Die Rolle von Fibronektin auf das Tumorwachstum im Knochenmark ist bislang noch ungeklärt und wurde bisher nur in Kombination mit dem Metastasierungsprozess untersucht. Die Methode der intratibialen Injektion ermöglichte die Beobachtung des Wachstums einer Knochenmetastase ohne Einfluss des vorherigen Metastasierungsprozesses.

So führte die Deletion des Fibronektins in der Blutzirkulation zu einem verminderten Tumorwachstum ohne die frühen Stadien des Wachstums zu beeinflussen. Das Fehlen des zirkulierenden Fibronektins beeinträchtigte vor allem die Tumorangiogenese, die durch eine verminderte Gefäßdichte und einer verminderten Rekrutierung von Perizyten zu diesen Gefäßen ausgezeichnet war. Die Defekte wurden dabei durch die fehlende Einlagerung des Plasmafibronektins in die Matrix verursacht. Diese veränderte Matrix verminderte die Proliferation der Tumorzellen und erhöhte deren Apoptose. Dabei steht die Konzentration des Plasmafibronektins sowie der Konzentration im Tumor selbst in direkten Zusammenhang mit dem Tumorwachstum und deren Blutgefäßbildung.

Die Abwesenheit des Fibronektins in differenzierenden Osteoblasten hatte ebenfalls eine verminderte Wachstumsrate des Tumors zur Folge. Hierbei waren jedoch bereits die frühen Stadien des Tumorwachstums beeinflusst. Das anschließende Tumorwachstum war mit denen der Kontrollen um einen Messzeitraum verschoben und zeigte eine unterschiedliche Tumorzusammensetzung. Die Tumorangiogenese war nicht beeinflusst jedoch die Proliferation und Apoptose der Tumorzellen. Untersuchungen an Knochenmetastasen von Prostatakarzinomen wiesen keine Effekte im Tumorwachstum auf.

Das Fehlen des tumoreigenen Fibronektins führte zu den größten Auswirkungen auf das Tumorwachstum und beeinflusste die Gefäßbildung sowie die Proliferation und Apoptose der Tumorzellen, da ebenfalls keine ausreichende Menge an Fibronektin eingelagert und produziert wurde. Die kombinierte Ausschaltung zeigte nur bei Abwesenheit des Fibronektins gleichzeitig in den Osteoblasten und der MDA-Linie einen additiven Effekt, der sogar das Tumorwachstum in 9 von 11 Fällen völlig inhibierte. Dies ist durch die Abhängigkeit der Tumorklinie von dieser EDA-Domäne begründet.

Die Abwesenheit von Fibronektin verschiedenen Ursprungs war mit einer veränderten Osteolyse des Knochens assoziiert und beeinflusste diese durch veränderte Konzentration an Osteoprotegerin und/oder Interleukin-6 im Tumor.

Zusammengefasst, beeinflusst Fibronektin das Tumorwachstum. Dieses ist sowohl abhängig vom Ursprung des Fibronektins, als auch von den Isoformen und den Krebszellarten.