

Nadine Tochtermann
Dr. med.

Die Zusammensetzung des intratumoralen Mikromilieus und dessen Einfluss auf die Tumorstammzellpopulation im kolorektalen Karzinom

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Das kolorektale Karzinom zählt zu den häufigsten Tumorentitäten weltweit. Jährlich erkranken rund 66 000 Personen an Dickdarmkrebs (Koch-Institut and Krebsregister, 2010). Es ist weltweit einer der führenden Gründe für Tumormortalität (Weitz et al., 2005). Hierfür wird in erster Linie das Versagen von Standardtherapien verantwortlich gemacht, was sich im Auftreten von Fernmetastasen oder Tumorrezidiven äußert.

Eine Ursache dieses Therapieversagens wird zunehmend in der Existenz von Tumorstammzellen gesehen (Sanders and Majumdar, 2011). Tumorstammzellen sind Zellen innerhalb eines Tumors, die dazu in der Lage sind, durch Zellteilung sowohl Tochterzellen zu bilden, als auch sich selbst zu erneuern. Sie können bereits in geringer Anzahl nach Transplantation in immunsupprimierte Mäuse einen, dem Ursprungstumor entsprechenden Tochtertumor erzeugen (Bonnet and Dick, 1997; Huang et al., 2007; O'Brien et al., 2007; Reya et al., 2001; Ricci-Vitiani et al., 2007; Sanders and Majumdar, 2011). Aufgrund multipler Resistenzmechanismen werden Tumorstammzellen als Ursache für Chemoresistenz, Metastasenbildung und Rezidive von Tumoren angesehen (Sanders and Majumdar, 2011).

Ein anderer Ansatz, sich die Chemoresistenz von Tumoren zu erklären, liegt in dem, den Tumor umgebenden Mikromilieu. Es konnte gezeigt werden, dass Tumorzellen bestimmte Faktoren sezernieren, die sie für Chemotherapie und Bestrahlung weniger sensitiv machen. So zeigte die Arbeitsgruppe um Todaro, dass Tumorstammzellen des kolorektalen Karzinoms sich durch IL-4 vor Apoptose schützen (Todaro et al., 2007; Todaro et al., 2008).

Diese Erkenntnisse machen sowohl Tumorstammzellen, als auch das intratumorale Mikromilieu zu wichtigen Angriffspunkten neuer Therapieformen.

Ziel dieser Arbeit war es, am Beispiel des kolorektalen Karzinoms herauszufinden, ob diese beiden von Tumoren angewandten Strategien der Therapieresistenz voneinander unabhängig sind oder ob sie nicht vielmehr miteinander korrelieren.

Ausgangspunkt waren 25 Proben kolorektalen Tumorgewebes von Patienten, die im Zeitraum von Februar bis Oktober 2008 an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg operiert wurden.

Nach Aufbereitung des Tumorgewebes wurde mittels FACS-Analyse zunächst die Größe der vorhandenen Tumorstammzellfraktion ermittelt und anschließend mit den intratumoralen Proteinkonzentrationen verschiedener Zytokine, Wachstums- und Angiogenesefaktoren korreliert. Wir konnten zeigen, dass TGF- β mit CD133⁺, CD133⁺/CD44⁺, CD133⁺/CD166⁺, CXCL10 mit CD90⁺, CD133⁺/CD90⁺, CD133⁺/CD44⁺ und CXCL16 mit CD133 positiven putativen Tumorstammzellen signifikant korreliert.

Eine derartige Abhängigkeit von intratumoralem Mikroenvironment und Tumorstammzellen bietet neue Angriffspunkte für zukünftige Therapieformen. Nach detaillierteren Kenntnissen dieser Interaktionen würde eine Therapie, welche am Schnittpunkt von Tumorstammzellen

und tumoralem Mikromilieu ansetzt, sowohl ein Angreifen der bisher durch Therapien nicht erfassten Tumorstammzellen, als auch der normalen Tumorzellmasse ermöglichen. Eine Blockade spezifischer Faktoren des intratumoralen Mikromilieus könnte somit die Effizienz zytostatischer Therapien steigern.