

Michael Oskar Renner
Dr. med.

Der Einfluss des Thrombomodulin – aktiviertes Protein C – Thrombin – Systems auf das Wachstum Neuroendokriner Tumore

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Berend Isermann

Das Thrombomodulin (TM) - aktiviertes Protein C (aPC)- Thrombin-System moduliert in Lebewesen vielfältige Funktionen in u.a. der Homöostase, Inflammation und Tumorstadium. Studien zeigen dabei eine klare negative Korrelation zwischen TM-Expression und dem Wachstumsverhalten des Tumors, während Thrombin und aPC das Tumorstadium stimulieren können. Ein weiterer relevanter Signalweg in der Tumorstadium ist der mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Signalweg. Beide Systeme spielen auch relevante Rollen in der Biologie der Neuroendokrinen Tumoren (NETs). Obwohl NETs aktuell ein seltenes Phänomen sind, nimmt ihre Zahl zu. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit neue Therapiemöglichkeiten zu erschließen. Eine Möglichkeit, diese zu finden, ist die Verwendung von *in vitro*-Modellen. Die gewonnenen Erkenntnisse können zu Hypothesengenerierung für *in vivo*-Modelle herangezogen werden.

Deshalb wird in der vorliegenden Dissertation eine Tumorzelllinie eines Insulinoms als Modell für NETs gewählt. An diesem werden die Einflüsse des TM-aPC-Thrombin-System auf die Proliferation der Zellen sowie die spezifische Interaktion mit dem mTOR-Signalweg untersucht.

Nachdem über PCR nachgewiesen wurde, dass die relevanten Komponenten des TM – aPC – Thrombin - Systems von Insulinomzellen (β -TC3-Zellen) exprimiert werden, erfolgt der Nachweis, dass Rapamycin *in vitro* auch auf Insulinomzellen antiproliferativ wirkt. Im nächsten Schritt wird gezeigt, dass Thrombin und aPC die Proliferation der Insulinomzellen stimulieren können. Dagegen kann kein eindeutiger Effekt von TRAPs ermittelt werden. Über Thrombinstimulation kann ferner eine Aktivierung von mTOR gezeigt werden. Umgekehrt kann unter mTOR-Inhibierung weder Thrombin noch aPC wirken. Diese Beobachtungen deuten auf einen von Protease-aktivierter Rezeptor (PAR)-unabhängigen Signalweg hin, durch den Thrombin und aPC mTOR regulieren.

Wird die Expression von TM mittels knock-down (shRNA) inhibiert, können wiederum Thrombin und aPC keine Änderung der Proliferationsrate erzeugen. Dieser Befund ist überraschend, da TM im Allgemeinen antiproliferativ ist und eine deutliche Proliferationssteigerung zu erwarten wäre. Es ist nicht gelungen, ohne TM eine mTOR-Phosphorylierung über Thrombinstimulation nachzuweisen. Das legt nahe, dass Thrombin durch TM die mTOR-Signaltransduktion reguliert.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Dissertation Hinweise darauf, dass von TM ausgehend auch PAR unabhängige Signalwege die Proliferation beeinflussen können und außerdem, dass mTOR TM nachgeschaltet und notwendig für dessen Signalwirkung ist. Der genaue Mechanismus, durch den TM die mTOR-Signaltransduktion reguliert, muss in weiteren Arbeiten noch geklärt werden. Unabhängig davon kann die Arbeit als weiterer Hinweis für die Wirksamkeit von mTOR-Inhibitoren bei NETs gewertet werden.