Mathieu Pecqueux

Dr. med.

Kompartimentspezifische Proteinexpressionsanalyse angiogener Faktoren in Tumor- und Stromazellen von kolorektalen Karzinomen

Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. J.Weitz

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern. Jedes Jahr erkranken in Deutschland ca. 60.000 Menschen an kolorektalen Karzinomen.

Kolorektale Karzinome bestehen aus Tumorzellen sowie aus umgebenden Bindegewebszellen, dem sogenannten tumorassoziierten Stroma. Dieses Stroma ist ein heterogenes Gemisch aus tumorassoziierten Fibroblasten, die sich aus verschiedenen Zellpopulationen wie beispielweise den umliegenden Gewebsfibroblasten rekrutieren. Diese tumorassoziierten Fibroblasten beeinflussen Tumorwachstum, Invasion und Metastasierung unter anderem durch die Produktion von Angiogenesefaktoren und Matrix-Metalloproteinasen (MMPs).

In der vorliegenden Dissertation wurde eine getrennte Proteinexpression von 9 Angiogenesefaktoren und 8 Matrix-Metalloproteinasen in Tumorzellen und tumorassoziierten Stromazellen von primären kolorektalen Karzinomen, Leber- und Lungenmetastasen von kolorektalen Karzinomen untersucht. Ziel war es, neue Erkenntnisse über den Einfluss des tumorassoziierten Stromas zu erhalten. Zudem sollten Hinweise auf lokalisationsbedingte Expressionsunterschiede identifiziert werden.

Mit Hilfe eines Lasermikroskopes wurden Tumorzellen von tumorassoziierten Stromazellen aus 25 primären kolorektalen Karzinomen, 25 Lebermetastasen und 23 Lungenmetastasen getrennt. Die Proteinkonzentrationen wurden anhand des Luminex Verfahrens bestimmt.

Dabei ergaben sich signifikante Expressionsunterschiede in den drei Lokalisationen. Eine Vielzahl der für das Tumorwachstum wichtigen Faktoren wurde hauptsächlich im tumorassoziierten Stroma exprimiert. Dies bekräftigt die Rolle des Tumorstromas als wichtiger Bestandteil des Tumororganismus. Dabei zeigte sich eine differenzielle Expression der Faktoren zwischen Primärtumor, Leber- und Lungenmetastasen. Vor allem die Lebermetastasen wiesen ein deutlich unterschiedliches Expressionsprofil auf. Eine Clusteranalyse konnte die Lebermetastasen als eigenes Cluster bestätigen. Die Lebermetastasen zeigen dabei eine deutliche Überexpression von Angiogenesefaktoren und eine Unterexpression von MMPs im Vergleich zu primären kolorektalen Karzinomen und Lungenmetastasen.

Durch die Korrelation mit klinischen Daten konnten MMP-2 und -3 im tumorassoziierten Stroma der primären kolorektalen Karzinome, MMP-12 und VEGF im tumorassoziierten

Stroma der Lebermetastasen und MMP-1, -2, -3 und Angiopoietin-2 im tumorassoziierten Stroma der Lungenmetastasen als prognostische Faktoren identifiziert werden.

Dabei waren stromales MMP-1, -2 und -3 mit einem besseren Gesamtüberleben, stromales MMP-12, VEGF und Angiopoietin-2 mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert.

Angiopoietin-2 wurde als unabhängiger prognostischer Marker in kolorektalen Lungenmetastasen bestätigt.

Die sich widersprechenden Ergebnisse in der Literatur zu MMPs zeigen, dass diese Proteine eine weitaus komplexere Rolle im Microenvironment von Tumoren spielen als zunächst angenommen wurde.

Diese Daten weisen darauf hin, dass die Expression von MMPs im tumorassoziierten Stroma ein Teil der antitumoralen Körperabwehr darstellt.

Die unterschiedliche Expression der Proteine in primären kolorektalen Karzinomen, Leber- und Lungenmetastasen deuten auf eine wichtige Bedeutung der Tumorlokalisierung für den Tumormetabolismus hin. Diese Unterschiede könnten zum Einen die „Soil and Seed“-Theorie von Paget untermauern, andererseits ein Zeichen für die Anpassung des Tumors an das jeweilige Milieu der Metastasenlokalisierung sein.

Die dargestellten lokalisationsabhängigen Expressionsmuster könnten Ansätze für zielgerichtete Therapien (targeted therapies) im Sinne einer individualisierten Behandlungsstrategie darstellen.

Bei der deutlichen Überexpression von VEGF in den Lebermetastasen erscheint eine Therapie mit VEGF-Antikörpern sinnvoll. Der VEGF-Antikörper Bevacizumab ist bereits für die Therapie von kolorektalen Karzinomen zugelassen. Ob in diesem Sinne Bevacizumab einen Therapievorteil speziell in Lebermetastasen zeigt, sollte in weiterführenden klinischen Studien geprüft werden.

Die vorliegende Arbeit konnte ein differenzielles, lokalisationspezifisches Expressionsmuster von Angiogenesefaktoren und Matrix-Metalloproteinasen in Tumor und tumorassoziierten Stromazellen in primären kolorektalen Karzinomen, Leber- und Lungenmetastasen nachweisen. Weitere Studien zur Evaluation zur Bedeutung des Wirtgewebes für die Tumorentwicklung und -metastasierung werden benötigt, um gezielte klinische Therapien einsetzen zu können.