



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Expression der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF und deren Rezeptoren in Meningeomen korreliert mit der Tumorprogression

Autor: Bernhard Braun
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. R. Oeckler

Etwa 20% aller primären intrakraniellen Tumore sind Meningeome, langsam wachsende ZNS-Tumore mesodermalen Ursprungs, deren klinische Problematik in der Rezidivbildung besteht. Diese kann bislang nur durch die nicht immer erreichbare, vollständige operative Resektion verhindert werden und erfordert zusätzliche adjuvante, derzeit oft noch experimentelle Therapieoptionen. Ein erfolgversprechender Ansatz hierzu zeichnet sich über die Beeinflussung von Wachstumsfaktoren ab, wobei für den Erfolg einer solchen Therapie ein subtiles Verständnis der Pathophysiologie von Meningiomen und des Einflusses von Wachstumsfaktoren auf ihr Verhalten erforderlich ist. Darüberhinaus gibt es derzeit zur Vorhersage eines Rezidives abgesehen von der WHO-Graduierung und dem Proliferationsindex, kaum valide Parameter. Nachdem bekannt ist, daß eine Reihe von Wachstumsfaktoren an der Proliferation von Meningeomen beteiligt sind, und speziell die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF sowie deren Rezeptoren auch in hirneigenen Tumoren nachgewiesen wurden [Mueller et al., Am. J. Pathol. 155 (1999) 1557-1567], war es Ziel dieser Arbeit, die Expression dieser Faktoren und ihrer Rezeptoren in Meningeomen nachzuweisen und mit der Proliferation der Tumorzellen, der Neo-Angiogenese sowie mit den klinischen Daten wie z.B. Rezidivneigung zu korrelieren. Dazu wurden 30 verschiedene Meningeome (schockgefroren nach Entnahme im OP) sowie normale Dura immunhistochemisch (ABC-Methode) auf die Expression o.g. Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren untersucht. Dabei zeigte sich, daß sowohl die Faktoren als auch ihre Rezeptoren in Meningeomen exprimiert wurden, während sie in normaler Dura bzw. Arachnoidea nicht nachweisbar waren. Eine starke Expression von G-CSF, GM-CSF und Rezeptoren fand sich insbesondere bei Tumoren mit einem Proliferationsindex >3 . Hingegen konnten bei Meningeomen mit einem Proliferationsindex von 0% weder die Faktoren noch ihre Rezeptoren nachgewiesen werden. Der durchschnittliche Proliferationsindex für Meningeome WHO-Grad I liegt bei $3,8\% \pm 3,1$; Werte über 3 weisen daher auf WHO-Gruppe II bzw. III mit entsprechend hoher Rezidivrate hin. Anhand dieser Befunde Korrelation der Tumorzellproliferation mit der Expression von G-CSF, GM-CSF und deren Rezeptoren und den Literaturdaten zur proliferationsfördernden Wirkung in anderen soliden Tumoren, ist davon auszugehen, daß auch bei Meningeomen beide Faktoren einen wachstumsfördernden Effekt haben. Zusätzlich zum Nachweis o.g. Wachstumsfaktoren im Tumorparenchym fand sich im perivaskulären Bereich eine starke Expression der Faktoren und Rezeptoren wobei dieses Phänomen ebenfalls bei Tumoren mit hohem Proliferationsindex (>3) besonders auffällig war. Da G-CSF und GM-CSF auch die Proliferation von Endothelzellen fördern, könnte dieser Befund im Bereich der Blutgefäße von Meningeomen mit einer Induktion der Angiogenese und Tumolvaskularisation interpretiert werden. Speziell die perivaskuläre Expression von G-CSF war dabei mit einer erhöhten Tumolvaskularisierung assoziiert, was einen fördernden Einfluß des Faktors auf die Tumorangio-genese nahelegt.

Zusammengefaßt deutet, die mit erhöhtem Proliferationsgrad assoziierte Expression von G-CSF, GM-CSF und ihrer Rezeptoren in den untersuchten Meningeomen darauf hin, daß beide Faktoren einen Einfluß auf das Tumorstadium haben. Darüberhinaus macht eine verstärkte perivaskuläre Expression von G-CSF in hoch vaskularisierten Tumoren eine fördernde Wirkung des Faktors auf die Endothelproliferation und damit auch auf die Angiogenese wahrscheinlich. Demzufolge können für beide Faktoren und deren Rezeptoren sowohl parakrine (Endothelzellen) d.h. Angiogenese fördernde, als auch autokrine (Tumorzelle selbst), d.h. Tumorstadium fördernde Stimulationsmechanismen vermutet werden. Damit kann aus der Analyse der Expression dieser Faktoren evtl. ein biochemischer Prädiktor zur Rezidivwahrscheinlichkeit abgeleitet werden.