

Clemens Klaus Kraft
Dr. med.

Die Cysteinpeptidasen Cathepsin B und Cathepsin L in Tumor- und Normalgeweben sowie tumorbefallenen- und unbefallenen Lymphknoten der Lunge. Markerenzyme für die lymphogene Metastasierung?

Geboren am 16.01.1967 in Darmstadt

Reifeprüfung am 27.05.1987 in Darmstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 bis SS 1998

Physikum am 01.04.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

3. Staatsexamen am 11.05.1998

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. W. Ebert

Die Cysteinpeptidasen Cathepsin B und Cathepsin L konnten bisher in zahlreichen unterschiedlichen malignen Neoplasien in höheren Konzentrationen und Aktivitäten als in den entsprechenden gesunden Gewebearten nachgewiesen werden. Es wird ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Cathepsin B- und Cathepsin L- Aktivitäten und der Invasions- und Metastasierungsfähigkeit der Tumoren angenommen. Im Rahmen dieser Arbeit sollte geklärt werden, inwieweit die Expression von Cathepsin B und Cathepsin L in Tumorgeweben von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen gegenüber normalen Lungengeweben verändert ist. Darüber hinaus wurden erstmals Cathepsin B- und Cathepsin L- Aktivitäten in tumorbefallenen und tumorfreien Lymphknoten des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ermittelt und miteinander sowie mit den Aktivitäten von Tumor- und Lungengeweben in Beziehung gesetzt. Wesentliches Ziel der Arbeit war die Etablierung von Cathepsin B und Cathepsin L als prognostischer Faktor zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, bei denen bereits ein Tumorbefall regionaler Lymphknotenstationen stattgefunden hat, im Vergleich zu Patienten ohne regionalen Lymphknotenbefall. Die

Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden anhand der Höhe der gemessenen Enzymaktivitäten nach erfolgter Operation berechnet.

Im Tumorgewebe von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen besteht eine im Median 5,4-fach höhere Cathepsin B- und eine 2,6-fach höhere Cathepsin L- Aktivität, verglichen mit den Proben aus normalen Lungengeweben des jeweils gleichen Patienten. In tumorbefallenen Lymphknoten des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms können wir eine im Median 1,8-fach höhere Cathepsin B- und 1,1-fach höhere Cathepsin L- Aktivität im Vergleich zu den Kontrollproben tumorfreier Lymphknoten des jeweils gleichen Patienten finden. Diese Ergebnisse unterstreichen die vermutete Bedeutung der beiden Cysteinpeptidasen am Prozess der Tumordinvasion und Metastasierung, da beide Peptidasen sowohl Proteine der extrazellulären Matrix, als auch der Basalmembran direkt oder indirekt, z.B. über die Aktivierung anderer Proteinase, abbauen können. Eine signifikante Aktivitätsdifferenz zwischen den Primärtumorgeweben und den befallenen Lymphknotengeweben ist nicht ermittelbar. Bezüglich klinischer Merkmale wie den Tumorstadien, zellulärer Differenzierung, Rauchverhalten der Patienten sowie Auftreten von Entzündungszeichen, können keine signifikanten Aktivitätsdifferenzen von Cathepsin B- oder Cathepsin L ermittelt werden. Es zeigt sich lediglich eine tendenziell höhere Enzymaktivität in Adenokarzinomen, im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen. Zu bemerken ist dazu, dass Patienten, die an einem Adenokarzinom der Lunge leiden, eine schlechtere Prognose haben. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Enzymaktivitäten und dem Einsetzen einer lymphogenen Metastasierung ist anhand der erhobenen Daten nicht zu ermitteln. Mit besonderer klinischer Relevanz ist jedoch das Ergebnis zu werten, dass Patienten mit hohen Cathepsin B- Aktivitäten in Tumorgeweben und befallenen Lymphknotengeweben eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben, als Patienten mit niedrigen Aktivitäten in diesen Geweben.

Die Cysteinpeptidasen Cathepsin B und Cathepsin L scheinen prinzipiell als prognostische Faktoren zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach erfolgter Operation nutzbar zu sein; neben den bisher etablierten Prognosefaktoren wie TNM-Klassifizierung, Tumorhistologie oder Tumordifferenzierung. Die erhobenen Aktivitäten von Cathepsin B und Cathepsin L korrelieren in allen vier untersuchten Gewebearten

hochsignifikant untereinander, eine gemeinsame Regulation der Enzymsynthese ist somit in gesunden und malignen Geweben sehr wahrscheinlich. Cathepsin B lässt sich in von uns durchgeführten Färbungen mit Peroxydasereaktion und Immunfluoreszenznachweis in Tumorzellen und Histiocyten, nicht jedoch in Lymphozyten nachweisen. Da Histiocyten über grosse Mengen an Cathepsin B verfügen und auch sezernieren können, ist anzunehmen, dass die Herkunft der Cathepsin B-Aktivitäten in den Gewebehomogenaten nicht nur auf Tumorzellen sondern auch auf Histiocyten zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen den Schluss nahe, dass die tumorzellosoziierten Cysteinpeptidasen Cathepsin B und Cathepsin L in die Prozesse der lokalen Tumorausbreitung und der lymphogenen Metastasierung involviert sind. Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen der Überexpression der Cysteinpeptidasen-Expression und den bei der Tumorzellinvasion und Metastasierung stattfindenden Vorgängen. Dies belegt nicht zuletzt der ungünstige Effekt einer Aktivitätserhöhung von Cathepsin B auf die postoperative Lebenserwartung der an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten Patienten.