

Daniela Sabrina Riede
Dr. med.

Nachweis von VEGF, G-CSF, GM-CSF und ihrer Rezeptoren im Zuge der glialen Tumorprogression

Geboren am 09.09.1971 in Speyer
Staatsexamen am 19.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurochirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H.-H. Steiner

Die Expressionsmuster der Wachstumsfaktoren VEGF, GM-CSF, G-CSF und der zugehörigen Rezeptoren wurden in verschiedenen Gliomen unterschiedlicher WHO-Stadien im Zusammenhang mit der Tumorzell- und Gefäßproliferation untersucht. Ziel war es, Anhaltspunkte für proliferative und migrationsfördernde Wirkungen der untersuchten Komponenten auf Gliomzellen zu finden. Es sollten zusätzliche Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen der Tumorprogression bei Gliomen gewonnen werden und die diagnostische und therapeutische Nutzbarkeit der erhobenen Befunde geprüft werden. Die Analysen erfolgten auf Proteinebene an Kryostatschnitten menschlicher Gliome mittels spezifischer Antikörper. Im Zuge der Progression von niedergradigen zu malignen Gliomen zeigten alle untersuchten Wachstumsfaktoren ihre quantitativ stärkste Ausprägung bei den Glioblastomen WHO IV. Ausserdem zeigte sich bei den Faktoren in diesen Tumoren ein signifikantes Koexpressionsmuster im Bereich der Basalmembranen tumorversorgender Gefäße. Ausserdem konnten wir, entgegen der herrschenden Meinung in der Literatur, die beiden Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auch auf Tumorzellen menschlicher Gliome nachweisen, v.a. in den beiden malignen Gliomformen, dem anaplastischen Gliom WHO III und dem Glioblastom WHO IV. Wir interpretierten diesen Befund als möglichen Wechsel des Stimulationsweges vom parakrinen hin zum zusätzlichen autokrinen Modus durch die entdifferenzierten Tumorzellen. Weiterführende funktionelle Studien ergaben mittlerweile einen stimulierenden Effekt des VEGFR-2 und einen inhibitorischen des VEGFR-1 durch den Faktor. Passend zum Proliferationsverhalten konnten für die o.g. Wachstumsfaktoren bei benignen Astrozytomen WHO II ein nur schwache oder gar keine Expression nachgewiesen werden. Das Auftreten von GM-CSF, G-CSF und der zugehörigen Rezeptoren lässt uns nicht nur eine wachstumsfördernde Wirkung auf Tumorzellen postulieren, es muss darüber hinaus die knochenmarkstimulierende Therapie mit diesen Faktoren im Rahmen gängiger Tumortherapien kontrovers diskutiert werden. Unter Umständen könnten auch wachstumsfördernder Effekte durch GM-CSF und G-CSF auf unterschiedliche Tumoren auftreten. Neue zellbiologische Aspekte bezüglich Mechanismen der Tumorprogression werden diskutiert, ebenso die Möglichkeiten der verbesserten histopathologischen Diagnostik und neuer Therapieansätze, die sich aus den vorgestellten Befunden ergeben.