



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

Über den Einfluss von TNF- α auf die Lebermetastasierung beim kolorektalen Karzinom

Autor: Kristina Berger
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Sturm

Das Stadium der Metastasierung spielt für die Prognose des kolorektalen Karzinoms eine entscheidende Rolle. Die Leber ist das Organ, in dem die meisten Metastasen beim kolorektalen Karzinom zu finden sind. Nach Leberteilresektion ist ein vermehrtes Metastasenwachstum zu beobachten. Eine mögliche Ursache ist das durch den postoperativen Anstieg von hepatischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen, unter anderem TNF- α , geförderte Mikrometastasenwachstum.

Anhand eines syngenem Tiermodells wurde in dieser Arbeit der Einfluss von TNF- α auf verschiedene Stadien der Lebermetastasierung beim kolorektalen Karzinom untersucht.

Mittels Intravitalmikroskopie konnten in den frühen Phasen der Lebermetastasierung die Tumorzelladhäsion und -extravasation beurteilt werden. Dabei zeigte sich, dass unter dem Einfluss von TNF- α signifikant mehr Tumorzellen in den präsinusoidalen Gefäßabschnitten adhärirten. Des Weiteren konnte unter TNF- α 24 Stunden nach Tumorzellinjektion eine signifikant höhere Extravasationsrate der Tumorzellen beobachtet werden. Die Lokalisation der Tumorzellen auch in größeren Gefäßen lässt auf adhäsive Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und Endothelzellen im Rahmen einer organspezifischen Metastasierung schließen.

In immunhistochemischen und Western Blot-Verfahren konnte sowohl eine signifikante Expressionssteigerung von ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin nach Injektion von Colon26-Zellen sowie eine vermehrte Expression dieser Adhäsions-moleküle nach Vorbehandlung mit TNF- α nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Vermutung eines organspezifischen Metastasierungsverhaltens der Colon26-Zellen und den Einfluss von TNF- α auf Adhäsion und Extravasation der Colon26-Zellen.

In den fortgeschrittenen Stadien der Metastasierung konnte mit Hilfe der Intravitalmikroskopie das Metastasenwachstum in der Leber beurteilt werden. Unter dem Einfluss von TNF- α fanden sich signifikant weniger aber größere Metastasen und signifikant weniger einzelne Tumorzellen in der Leber.

Im Western Blot-Verfahren konnte ebenfalls eine geringere Tumormasse in der Leber unter dem Einfluss von TNF- α aufgezeigt werden. Diese Ergebnisse legen eine protektive Wirkung von TNF- α auf die Entwicklung von Lebermetastasen nahe.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf eine organspezifische Metastasierung von kolorektalen Karzinomzellen. In dem beobachteten Zeitraum konnte eine protektive Wirkung von TNF- α auf die Lebermetastasierung festgestellt werden, obgleich TNF- α die Tumorzelladhäsion und -extravasation begünstigt. TNF- α scheint daher nicht der verantwortliche Faktor für die gesteigerte Metastasierung nach einer Leberteilresektion zu sein.