

Christoph Kahlert  
Dr. med.

## **Genexpressionsanalyse von Metalloproteinasen und ihren Inhibitoren in der Invasionsfront kolorektaler Lebermetastasen**

Geboren am 09. August 1979 in Warendorf  
Staatsexamen am 23. Mai 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Karsten Brand

Metalloproteinasen und ihre Inhibitoren spielen eine wichtige Rolle bei der Invasion und Metastasierung epithelialer Tumoren. Dabei scheinen ihre Funktionen abhängig zu sein von der Höhe der Genexpression, ihrer Lokalisation in unterschiedlichen Zelltypen und dem Verhältnis von Proteinasen zu ihren Inhibitoren.

In der vorliegenden Dissertation wurde die Genexpression von Metalloproteinasen und ihren Inhibitoren in humanen kolorektalen Lebermetastasen untersucht. Ziel war es, die Expression von Metalloproteinasen und ihren Inhibitoren in den vier Kompartimenten tumorfreies Leberparenchym, Leberinvasionsfront, Tumorinvasionsfront und Tumorzentrum zu bestimmen und ihren zellulären Ursprung zu lokalisieren.

Mit der Dissertation sollten neue Erkenntnisse über das Invasionsverhalten von kolorektalen Lebermetastasen gesammelt werden. Insbesondere sollte ein Beitrag dazu geleistet werden, welche mögliche Rollen Metalloproteinasen und ihren Inhibitoren bei der Interaktion von Metastasengewebe und Wirtsgewebe spielen.

Mit Hilfe von Affymetrix® Gene Chips® konnten zahlreiche MMPs, ADAMs und TIMP-1, -2 und 3 in den Invasionsfrontkompartimenten von kolorektalen Lebermetastasen nachgewiesen werden. Die Hochregulierung von TIMP-1 in der Leber- und Tumorinvasionsfront wurde durch eine semiquantitative PCR bei Gewebeproben von 10 Patienten validiert. Durch immunhistochemische Untersuchungen an Gewebeproben von 20 Patienten konnte TIMP-1 in Tumorzellen und fibroblasten-ähnlichen Zellen lokalisiert werden.

Die signifikante Überexpression von TIMP-1 in Tumor- und Stromazellen in der Invasionsfront kolorektaler Lebermetastasen rechtfertigt die Vermutung, dass dieser endogene MMP-Inhibitor eine wichtige Rolle bei der Tumordinvasion spielt. Da TIMP-1 jedoch über Tumorstromawachstums-fördernde und -hemmende Eigenschaften verfügt, kann anhand der deskriptiven Daten aus dieser Dissertation nur spekuliert werden, welcher Einfluß überwiegt. Denkbar wäre, dass die Hochregulierung von TIMP-1 in den Stromazellen zu einer Hemmung der Metalloproteinasen-Aktivität führt. Dies würde die MMP-abhängige Angiogenese und Degradierung der extrazellulären Matrix behindern. Ob es sich somit um einen Schutz des Wirtsorgans gegen das Tumorgewebe handelt, oder ob das Tumorgewebe die Synthese von TIMP-1 in den Stromazellen gezielt induziert, um die Aktivität der MMPs zu steuern, bedarf weiteren Untersuchungen.

Die Hochregulierung in Tumorzellen der Invasionsfront könnte in Analogie zu den Stromazellen so gedeutet werden, dass hier ebenfalls vermehrt TIMP-1 als Reaktion auf eine gesteigerte MMP-Synthese gebildet wird. Durch diesen Mechanismus würde möglicherweise die MMP-Aktivität gezielt reguliert und eine kontrollierte Tumordinvasion ermöglicht. Es lässt sich aber auch spekulieren, ob TIMP-1 unabhängig von den MMPs durch seine mitogenen

und anti-apoptischen Eigenschaften die Tumorinvasion mit beeinflussen kann. Zur Evaluierung dieser Hypothese wären ebenfalls weitere Untersuchungen notwendig.

Betrachtet man in diesem Kontext die Hochregulierung von TIMP-1 in den zwei Kompartimenten der Invasionsfront, so unterstützen die Ergebnisse dieser Dissertation die Vermutung, dass synthetische MMPIs, ursprünglich entwickelt zur Behandlung von Tumorerkrankungen, analog zu den endogenen TIMPs ebenfalls gleichermaßen das Tumorwachstum hemmen und fördern können. Dies muß berücksichtigt werden bei der Suche nach Wirkstoffen, welche durch Hemmung der MMPs die Angiogenese und Invasion von Tumorzellen unterbinden sollen.