



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Charakterisierung eines Mausmodells des kolorektalen Karzinoms

Autor: Birgit Richter (geb. Goedtke)
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Ende der 1980er/ Anfang der 1990er Jahre wurden Keimbahnmutationen im APC-Gen als Gatekeeper-Mutationen der Familiären Adenomatösen Polyposis Coli (FAP) mit konsekutiver Ausbildung kolorektaler Karzinome beim Menschen identifiziert. Seither nutzte man unterschiedliche APC-defiziente Mausmodelle zur Erforschung der intestinalen Tumorigenese und Evaluation therapeutischer Ansätze. Nachteilig stellte sich jedoch bei den meisten dieser Modelle die Lokalisation der Tumorformation dar: intestinale Tumore entwickelten sich bei den Tieren bevorzugt proximal, also im Dünndarm, wohingegen Adenome und Tumore bei der FAP des Menschen überwiegend distal lokalisiert sind.

Mit der Kreuzung von dominant APC-defizienten Mäusen (APC^{min/+}, C57BL/6J-Min^{+/+}) mit einer Mauslinie, die einen Gendefekt im Caveolin-1 Gen aufweist (Caveolin-1-Knockout-Mäuse, Cav1^{tm1Mls/J}), entwickelte die AG Burgermeister an der II. Med. Klinik der UMM nun ein Modell, bei dem beobachtet werden konnte, dass es zur verstärkten Ausbildung von Tumoren in Kolon und Rektum kam. Ziel dieser Dissertation ist es, diese Beobachtung zu quantifizieren, sowie histologisch zu dokumentieren und zu statistisch zu beurteilen.

Cav1 als kleines Strukturprotein, das an einen Proteinkomplex an der Innenseite der Lipiddoppelschicht der Zellmembranen von Mukosa- und Stromazellen angelagert ist, nimmt Einfluss auf eine Vielzahl von Prozessen, beispielsweise auf die Ausbildung von non-Clathrin-coated Vesikeln sowie die Modifikation von Signaltransduktionsabläufen und Zellmigrationsvorgängen. Ein besonderer Schwerpunkt dieser Arbeit liegt folglich darauf, zu beurteilen, wie sich der Defekt im Caveolin-1 Gen auf die Tumorigenese auswirkt.

Als Ergebnis der statistischen Analyse zur mikroskopischen Untersuchung des Darms kann festgestellt werden, dass ein Verlust von Cav1 im Kolonepithel einen Überlebensnachteil der betroffenen Mäuse mit sich bringt. Es zeigte bei Cav1-defizienten ein Trend zu kolorektalen Tumoren mit geringerer Multiplizität, jedoch einer größeren Tumorlast sowie ein Trend zu einem stärkeren Größenwachstum der Tumore. Diese Tendenzen verstärkten sich mit Fortschreiten der Generation der Inzuchtlinie. Da im Modell keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tumoren bei hetero- und homozygotem Cav1-Knockout festgestellt werden konnten, wäre es möglich, dass durch die Kreuzung Cav1 unabhängige Effekte zum Tragen kommen, beispielsweise Modifier of Min (Mom) die Auswirkungen der Caveolin-1-Defizienz modifizieren.

In einem zweiten Schritt erfolgte eine quantitative Beurteilung der Wirksamkeit eines Tumortherapieansatzes auf das neue Mausmodell. Dazu erhielt eine Kohorte eine Diät mit dem PPAR γ -Liganden Rosiglitazone (Avandia®). Durch Aktivierung des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ), eines nukleären Kernrezeptors, sollte durch die Modifikation der Expression tumorfördernder bzw. -hemmender Proteine Einfluss auf die Tumorigenese genommen werden.

Es stellte sich heraus, dass durch eine Diät mit dem Rosiglitazone die Inzidenz von Kolontumoren im Mausmodell signifikant gesenkt wurde und die therapierten Tiere bezüglich Multiplizität und Tumorlast einen klaren Vorteil gegenüber der Kohorte mit Standarddiät zeigten. Auf APC-Wildtypen schien die Diät keinen Einfluss zu nehmen, bei den Tieren entwickelten sich – wie erwartet – keine intestinalen Läsionen.

Über welche Mechanismen Rosiglitazone-Wirkung genau vermittelt wird und ob die Liganden neben der direkten Interaktion mit PPAR γ auch über einen PPAR γ unabhängigen Pfad ihre tumorhemmenden Effekte entfalten können, ist Gegenstand weiterführender Forschung. Ergebnisse dazu folgen in der Dissertation von Teresa Friedrich, Mitglied der AG Burgermeister.