Jana Scheer
Dr. med.

Hepatic expression of hypoxia-related genes: impact on clinical outcomes following surgical resection of colorectal liver metastases

Fach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Das kolorektale Karzinom gehört zu den drei häufigsten Tumorentitäten weltweit und tritt in Industrieländern vergleichsweise häufig auf. Viele der betroffenen Patienten entwickeln im Verlauf Lebermetastasen, die sofern möglich operativ entfernt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, welche Auswirkungen die hepatische Expression einer Gruppe von Hypoxie-regulierten Genen auf den klinischen Verlauf und das Langzeitüberleben von Patienten nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen hat. Der innovative Charakter dieser Arbeit besteht darin, dass hier während der Operation gewonnenes, gesundes Lebergewebe betrachtet wurde, während diverse andere Studien auf die tumorale Expression Hypoxie-regulierter Gene fokussieren.
Basierend auf einer Kohorte von 62 Patienten ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

- Patienten, in deren Lebergewebe alle untersuchten Gene kollektiv überexprimiert sind, haben postoperativ signifikant niedrigere Transaminasen. Hierbei wurden sowohl Zielgene des Hypoxie-induzierbaren Faktors berücksichtigt (*pyruvat dehydrogenase kinase 1*, *phosphofructokinase*, *glucokinase* und *erythropoietin*) als auch Gene, die bekanntermaßen in HIF Prolyl-Hydroxylase-1-defizientem Gewebe hochreguliert sind (*peroxisome proliferator-activated receptor α*, *pyruvat dehydrogenase kinase 4*, *peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator* und *uncoupling protein 2*). Demnach scheinen kumulative und interagierende Effekte durch höhere Expression der einzelnen Gene für einen geringeren postoperativen Leberparenchymschaden verantwortlich zu sein.
- Patienten mit höherer hepatischer Transkript-Expression von Pyruvat Dehydrogenase Kinase-4 leben signifikant länger. Dies wurde mit einer sogenannten ‚Coping'-Hypothese erklärt: Pyruvat Dehydrogenase Kinase-4 wirkt durch die Verringerung von oxidativem Stress und rascher Anpassung an unterschiedliche Stoffwechselerfordernisse hepatoprotektiv. Passend hierzu profitieren insbesondere Patienten mit einer auch die Leber belastenden präoperativen Chemotherapie von verstärkter Pyruvat Dehydrogenase Kinase 4-Expression.

- Die hepatische Proteinexpression von Erythropoietin korreliert weder mit dem postoperativen noch mit dem langfristigen Behandlungsergebnis der Patienten. Erythropoietin ist ein klassisches Zielgen des Hypoxie-induzierbaren Faktors mit bekannten gewebeprotektiven und regenerationsstimulierenden Eigenschaften. Studien, die diese positiven Effekte durch Erythropoietin belegen, geben keinen Aufschluss über mögliche zugrundeliegende Mechanismen oder leberassoziierte Stoffwechselsignalkaskaden. Somit ist ein verbessertes Behandlungsergebnis nach Erythropoietin-Gabe möglicherweise eher systemischen Effekten von Erythropoietin zuzuschreiben, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurden.

Die Frage, ob HIF Prolyl-Hydroxylase-Enzym-Inhibitoren ein vielversprechender therapeutischer Ansatz für Patienten mit weitreichender Leberresektion sein könnte, hat eine hohe klinische Relevanz. Die medikamentöse Hemmung der HIF Prolyl-Hydroxylase führt zu einer Hochregulation der oben genannten Gene, was einen Beitrag zur Milderung des postoperativen Leberparenchymschadens leisten könnte. Es bedarf weiterer klinischer Studien, um potenziell mit der kurzfristigen Gabe von HIF Prolyl-Hydroxylase-Enzym-Inhibitoren assoziierte tumorstimulierende Effekte auszuschließen.