

Nawid Hariri  
Dr. med.

## **Apoptose in der Invasionsfront kolorektaler Lebermetastasen**

Fach/ Einrichtung: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Karsten Brand

Die Apoptose spielt eine zentrale Rolle bei der Tumorentstehung, bei der körpereigenen Tumorabwehr und bei der Wirkweise von Chemotherapeutika. Apoptose wird durch viele verschiedene Mechanismen reguliert und kann somit durch verschiedene Mechanismen und Mediatoren induziert und auch unterdrückt werden. Zudem scheint ihre Regulation und Induktion für jeden verschiedenen Zelltyp unterschiedlich zu sein.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde die Apoptose der verschiedenen Zellpopulationen (Hepatozyten, Tumorzellen, Hepatic stellate cells, Endothelzellen, Makrophagen) in den 4 Kompartimenten kolorektaler Lebermetastasen (Leberparenchym, Leberinvasionsfront, Tumorinvasionsfront und Tumor), welche durch Injektion von Zellen der LS 174 humanen Kolon-Adenokarzinomzelllinie in die Milz athymischer Nacktmäuse erzeugt wurden, untersucht. Es erfolgte die Analyse der Genexpression wichtiger apoptotischer Mediatoren. Ziel war es darzustellen, welche Zellpopulationen in Apoptose gehen und zu welchem prozentualen Anteil, sowie welche Regulationsmechanismen auf Genexpressionsebene diesen Vorgängen zu Grunde liegen.

Mit dieser Dissertation sollten neue Erkenntnisse über das Invasionsverhalten kolorektaler Lebermetastasen zusammengetragen werden. Insbesondere sollte ein Beitrag dazu geleistet werden, welche mögliche Rolle Apoptose und ihre Mediatoren bei der Interaktion zwischen Metastasen und Wirtsgewebe spielen.

Mittels der TUNEL-Methode und DAPI-Färbung konnte gezeigt werden, dass Apoptose in der Leber- und Tumorinvasionsfront im Vergleich zu Leber- und Tumorzentrum stark erhöht ist (ca. 8 bis 10-fach). Anschließend erfolgte mit einer Apoptose-Antigen-Doppelfärbung eine Zuordnung der apoptotischen Zellen zu ihren Zellpopulationen. Für alle Zellpopulationen (Hepatozyten, Tumorzellen, Hepatic stellate cells, Endothelzellen, Makrophagen) konnte gezeigt werden, dass ihre Apoptoserate in der Invasionsfront im Vergleich zu Leberparenchym oder Tumor

(zentral) erhöht ist. Den größten Unterschied zwischen Invasionsfront und Leber bzw. Tumor zeigten vor allem die Endothelzellen, in geringerem Maße auch die Hepatic stellate cells und die Makrophagen.

Anschließend konnte mittels der qPCR gezeigt werden, dass Fas, FasL, TRAIL und TRAIL-R2, welche zu den wichtigsten Mediatoren der Apoptose gehören, unterschiedliche Genexpressionsmuster aufweisen. Die Expression von TRAIL konnte in allen 4 Kompartimenten, die Expression von TRAIL-R2 in 3 Kompartimenten nachgewiesen werden. Es zeigte sich die Expression von FasL in der Invasionsfront sowie dem Tumor. Der entsprechende Rezeptor Fas wurde auch nur in der Invasionsfront und dem Tumor nachgewiesen, jedoch wie der TRAIL-R2 nicht in der Leber.

Dies lässt vermuten, dass die Wirtszellen durch die Expression von FasL und TRAIL versuchen, die Tumorzellen zu töten, jedoch sich selbst durch die Nichtexpression von Fas und TRAIL-R2 vor Apoptose schützen.

Aus diesen Beobachtungen lassen sich Hypothesen für die Regulation der Apoptose stellen und hieraus neue Ansätze für die Entwicklung neuer Wirkstoffklassen formulieren:

Zum einen könnte untersucht werden, durch welche Regulationsmechanismen v.a. die Endothelzellen, aber auch die Hepatic stellate cells und die Makrophagen der Invasionsfront in Apoptose geführt werden. Desweiteren sollten Studien erfolgen, welche über die Genexpression hinaus untersuchen, durch welche Mechanismen oder durch die (parakrine) Sekretion welcher Mediatoren die Apoptose der Tumorzellen induziert wird. Im Gegensatz hierzu wäre es auch interessant nachzuweisen, mit welchen Mechanismen sich Wirtszellen vor proapoptotischen Signalen schützen. Basierend auf den somit neugewonnenen Erkenntnissen könnten neue Wirkstoffe entwickelt werden, welche proapoptotisch auf die Tumorzellen und deren Helfer (Endothelzellen, Hepatic stellate cells) oder antiapoptotisch auf die Wirtszellen wirken.