

Lisa Katharina Platzer

Dr. med.

Einfluss der Pan-Prolylhydroxylasen-Inhibition auf Leberregeneration und Tumorwachstum in der chirurgischen Therapie kolorektaler Lebermetastasen

Fach/ Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Über eine Million Menschen erkranken pro Jahr weltweit an einem kolorektalen Karzinom. In über 50% der Fälle treten im Verlauf der Erkrankung kolorektale Lebermetastasen auf, welche prognostisch ungünstig sind. Die einzige potenziell kurative Therapieoption ist die vollständige chirurgische Entfernung der Metastasen. Das Ausmaß der Leberresektion wird allerdings durch die postoperativ eingeschränkte Leberfunktion limitiert, sodass nur 15% der betroffenen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer chirurgischen Therapie zugeführt werden können. Therapeutische Maßnahmen zur Förderung der postoperativen Leberregeneration sind daher Gegenstand intensiver Forschung.

Da die Leberregeneration nach chirurgischer Resektion unter hypoxischen Bedingungen stattfindet und die HIF-Prolylhydroxylasen molekulare Sauerstoffsensoren sind, werden diese Enzyme zunehmend als interessante Zielstrukturen pharmakologischer Therapien zur Förderung der Leberregeneration angesehen. Obwohl erste knock-out Studien im Tier gezeigt haben, dass der Verlust von PHD1 zu einer gesteigerten Leberregeneration führt, wurde bisher noch nicht untersucht, welchen Einfluss eine pharmakologische Pan-Prolylhydroxylasen-Inhibition auf die Leberregeneration und die zugrundeliegende Tumorerkrankung *in vivo* hat.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Effekt einer systemischen Behandlung mit dem Pan-Prolylhydroxylasen-Inhibitor Ethyl-3,4-dihydroxybenzoat (EDHB) auf die Regeneration der Leber nach chirurgischer Therapie (Leberteilresektion und Pfortaderligatur) und auf das Wachstum kolorektaler Lebermetastasen im präklinischen Mausmodell zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden drei Ziele verfolgt:

1. Es sollte die Auswirkung der EDHB-Behandlung auf die Leberregeneration nach ausgedehnter Leberteilresektion beurteilt werden. Hierfür wurden Mäuse über fünf Tage mit EDHB bzw. Vehikel vorbehandelt und eine 75% Leberteilresektion durchgeführt. Die postoperative Leberregeneration der beiden Behandlungsgruppen wurde auf makroskopischer, zellulärer und molekularer Ebene im zeitlichen Verlauf

verglichen. Außerdem wurden Leberfunktion und –schaden anhand von Blutserumparametern bestimmt.

2. Es wurde das Tumorwachstum und die Tumorangiogenese unter EDHB-Behandlung im orthotopen und heterotopen Modell kolorektaler Lebermetastasen beurteilt. Zusätzlich zu der EDHB- und der Kontrollgruppe wurde als Negativkontrolle eine weitere Gruppe mit einem Inhibitor des Hypoxie-induzierten Transkriptionsfaktor 1 behandelt.
3. Es wurde der Einfluss der Pan-Prolylhydroxylasen-Inhibition auf Leberregeneration, Tumorwachstum und Tumorangiogenese im Lebermetastasen-Modell nach erweiterter Leberteilektomie und Pfortaderligatur untersucht.

Vorbehandlung mit EDHB steigerte die Leberregeneration nach 75% Leberteilektomie signifikant. Dies manifestierte sich in gesteigerter Lebermasse und Hepatozytenproliferation sowie einer erhöhten Expression der Cycline D1 und D2. Zusätzlich zeigte sich ein hepatoprotektiver Effekt anhand von verringerten Zellschädigungsparametern im Serum der EDHB-behandelten Versuchstiere.

Interessanterweise wurden aber weder das Tumorwachstum noch die Tumorangiogenese durch die Behandlung mit EDHB gefördert. Die Tumorzellproliferation war sowohl im orthotopen als auch im heterotopen Tumormodell nach EDHB-Behandlung sogar geringer ausgeprägt als in der Kontrolle. Einen möglichen Erklärungsansatz stellt die geringere Aufnahme des Wirkstoffes in die Tumorzellen dar.

Die pharmakologische Pan-Prolylhydroxylasen-Inhibition führte nach 75% Leberteilektomie im Lebermetastasen-Modell zu einer gesteigerten Lebermasse und Hepatozytenproliferation. Eine gesteigerte Proliferation der Hepatozyten konnte auch nach 75% Pfortaderligatur beobachtet werden. Tumormasse und –angiogenese wurden durch die EDHB-Behandlung auch in der regenerierenden Leber nicht beeinflusst.

Zusammenfassend weisen diese Ergebnisse auf eine mögliche supportive Wirkung des Pan-Prolylhydroxylasen-Inhibitors EDHB bei der chirurgischen Therapie von kolorektalen Lebermetastasen hin. Eine perioperative EDHB-Behandlung könnte demnach eine Erweiterung der Resektabilitätsgrenzen ermöglichen und somit die Behandlungsoptionen für Patienten mit anderweitig nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen verbessern. Insgesamt bietet die vorliegende Arbeit eine Grundlage für einen möglichen Einsatz der pharmakologischen Pan-Prolylhydroxylasen-Inhibition in der Leberchirurgie.