



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

**Molecular Resistance Mechanisms in Anti-VEGF-Therapy**

Autor: Fagr Eladly  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

In der vorliegenden Dissertation wurde die Rolle der nukleären Rezeptoren RORA und REVERBA im Hinblick auf Avastin Resistenzmechanismen untersucht. Hierfür wurde ein C57BL/J6-Apcmin/+ Mausmodell des kolorektalen Karzinoms mit VEGF-Antikörpertherapie behandelt, um zunächst mikroskopisch und immunhistochemisch (IHC) den Effekt der antiangiogenen Therapie zu sichern. Die Inzidenz und Multiplizität der Tumore wurde signifikant gesenkt, sowohl im Dünndarm, als auch im Colon der behandelten Tiere. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Dichte der großen Gefäße im Colon behandelter Tiere signifikant abnahm. In der RT-qPCR und IHC konnte kein signifikanter Unterschied der REVERBA/RORA mRNA oder Proteinexpression demonstriert werden. Allerdings zeigte sich eine signifikante Zunahme der Expression des Zielgens BMAL1 der nukleären Rezeptoren nach Avastingabe. Um dem Anspruch der translationalen Forschung gerecht zu werden, war die Analyse einer klinischen Studie ebenfalls Gegenstand der Dissertation. In dem klinischen Teil der Dissertation konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die auf ein Avastin Therapie ansprachen und einen stabilen Zustand im Laufe der Studie zeigten, eine erniedrigte Proteinexpression von BMAL1 im Tumorgewebe aufwiesen. Die Ergebnisse der Immunhistochemie zeigten des Weiteren, dass eine erhöhte BMAL1 Expression im Tumor eher mit einem Voranschreiten der Krankheit korrelierte. Die Verwendung von BMAL1 als potentieller Biomarker für ein Ansprechen von Patienten auf Avastin sollte in zukünftigen Forschungsarbeiten evaluiert werden, um ein effektiveres Therapieregime und ein individualisiertes Management der Patienten zu ermöglichen. Des Weiteren muss untersucht werden, inwiefern beide RORA/REVERBA bzw. deren Zielgen BMAL1 als Zielstruktur für eine pharmakologische Intervention fungieren könnten.