

- Zusammenfassung -

Ying Shen
Dr. med.

MODULATING TISSUE STIFFNESS THROUGH METASTASES-ASSOCIATED FIBROBLASTS IMPROVES THERAPEUTIC OUTCOMES IN COLORECTAL CANCER

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Thomas. Schmidt

Forschung zeigt, Es lässt sich feststellen, dass primärer Darmkrebs durch chirurgische Resektion geheilt werden kann, während metastasierter Darmkrebs eine klinische Herausforderung bleibt. Dabei ist die Leber ist die häufigste metastasierte Stelle bei den Patienten. Wenn eine kurativ beabsichtigte Resektion oder Ablation von Lebermetastasen nicht möglich ist, erhalten die Patienten eine Chemotherapie und eine zielgerichtete Therapie einschließlich einer Antiangiogenese, die nur das Überleben verlängert, aber nicht zur Heilung führt. Daher sind neue Behandlungsstrategien erforderlich.

Die Rolle der Tumormikroumgebung mit ihrem unterstützenden Tumorstroma ist bei Primärtumoren prominent durchgeforscht, bei Metastasen jedoch nur unzureichend beobachtet und untersucht. Die umfassenden Konsequenzen der Hemmung oder Abschwächung von CAFs innerhalb des Tumors und der Mikroumgebung der Metastasen sind noch nicht vollständig geklärt. Es ist bekannt, dass CAFs die Tumorentstehung verschlimmern und in Brustkrebsmodellen Resistenz gegen die Therapie verleihen, während in Pankreaskarzinommodellen die CAF-Depletion das Fortschreiten des Primärtumors als Folge der Immunsuppression beschleunigen. Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse können auf Unterschiede in den Tumormikromilieu individueller Organe oder geradezu auf unterschiedliche experimentelle Ansätze zurückführen. Insbesondere für Darmkrebs sind Daten zur Rolle von Fibroblasten bei Metastasen spärlich. Dieses Problem besteht zum Teil im fehlenden klinisch relevanter Tiermodelle, die den Metastasierungsprozess bei Darmkrebs rekapitulieren. Die vorliegende Studie zielt darauf ab, das o.g. Desiderat durch die Verwendung von ausschließlich direkt von Patienten stammenden Materialien zu überwinden.

Mithilfe von frischem, von Patienten stammendem Material zur Umgehung und Überwindung dieser Einschränkung zeigen die Daten, dass (I) Lebermetastasen-assoziierte Fibroblasten einen höheren Aktivierungsgrad aufweisen als

Fibroblasten bei Primärtumoren und dass (II) sie zu einer signifikant höheren Gewebesteifheit bei Metastasen führen im Vergleich zu Primärtumoren. (III) Die Steifheit der Metastasen fördert das Wachstum der Blutgefäße, unabhängig von VEGF und anti-angiogener Therapie. (IV) Innerhalb von Lebermetastasen wird die Angiogenese durch lösliche Faktoren und mechanische Hinweise unterstützt, die beide zu einer Aktivierung der Endothelzellen und des Blutgefäßwachstums führen. (V) Darüber hinaus zeigt die vorliegende Untersuchung / Studie, dass die Metastasen-assoziierte Fibroblastenaktivität durch das lokale Renin-Angiotensin-Aldosteron-System reguliert wird. Renin-Angiotensin-System (RAS) und reduziert durch üblicherweise mit Anti-Hypertonie-Medikamenten gegen RAS verabreicht. (VI) Bei Patienten führt dies zu einer verringerten Steifheit der Metastasen, die Wirksamkeit der antiangiogenen Therapie wird verbessert und die Überlebenschance deutlich erhöht.

Während unsere Daten darauf hinweisen, dass eine RAS-Hemmung bei Patienten mit CRC-Lebermetastasen von Vorteil sein könnte, sind in Zukunft prospektive randomisierte klinische Studien gerechtfertigt. Kurzum, die Verringerung der Metastasensteifheit durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems scheint die Wirkung der anti-angiogenen Therapie bei metastasierten CRC-Patienten zu verstärken.