

Karl Knipper  
Dr. med.

## **Die Rolle VEGF-Rezeptor-1-positiver Makrophagen in Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms**

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

Das kolorektale Karzinom stellt eine sehr häufige Tumorentität dar. Selbst nach erfolgter eigentlich kurativer Behandlung entwickelt ein großer Teil der Patienten metachron Lebermetastasen. Die Prognose nach erfolgter Metastasierung ist schlecht. Seit kurzer Zeit rückt das Mikroenvironment, das alle im Tumor enthaltenen Zellarten beschreibt, in den Fokus der Forschung. Besonders Makrophagen werden wichtige Rollen während des Progresses der Metastasierung und der dafür notwendigen Tumorangiogenese zugeschrieben. VEGFR1-positiven Makrophagen werden besondere Aufgaben in der Metastasierung von Tumoren durch die Bildung von prämetastatischen Nischen und der Beeinflussung des Metastasenwachstums zuteil. Daher war das Ziel dieser Arbeit die Rolle von Metastasen-assoziierten-Makrophagen im Vergleich mit Tumor-assoziierten-Makrophagen im Menschen zu erforschen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Einfluss der Makrophagen auf die Tumorangiogenese und auf Makrophagen, die VEGFR1 exprimieren, gelegt. In dieser Arbeit konnte nicht im Primärtumor jedoch in der Lebermetastase eine Korrelation zwischen Makrophagen und den klinischen Daten der Patienten nachgewiesen werden. Ebenfalls in der Lebermetastase konnte eine Korrelation zwischen einer hohen Gefäßdichte und einem schlechteren Patientenüberleben festgestellt werden. Im Primärtumor wurden dagegen keine Effekte der Gefäßdichte beobachtet. Interessanterweise konnte in dieser Arbeit erstmals eine positive Korrelation zwischen der Gefäßdichte und der Makrophageninfiltration in der Lebermetastase beschrieben werden. Im kolorektalen Primarius wurde demgegenüber keine Korrelation festgestellt.

In der Lebermetastase konnte die VEGFR1-Expression als ein unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben gefunden werden. Die VEGFR1-Expression scheint dagegen keinen Einfluss auf das Überleben von Patienten mit einem Primärtumor zu haben. Nachdem bereits über einen Zusammenhang zwischen der Gefäßdichte und der Makrophageninfiltration in der kolorektalen Lebermetastase berichtet werden konnte, war die mögliche Korrelation zwischen der VEGFR1-Expression und der Gefäßdichte von besonderer Bedeutung. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass eine höhere VEGFR1 Expression nur in der Lebermetastase und nicht im Primärtumor mit einer erhöhten Gefäßdichte korreliert. Zur weiteren Evaluation der bereits erhaltenen Effekte wurden die myeloischen Zellfraktionen des Primärtumor- und des Lebermetastasengewebes sowie der jeweiligen nicht tumorösen Gewebe weiter charakterisiert. Hierbei konnte wiederum erstmals beschrieben werden, dass in der Lebermetastase sich signifikant mehr VEGFR1-positive Makrophagen befinden. Circa 50% der myeloischen Gesamtzahl waren in der Lebermetastase VEGFR1-positive Makrophagen. Zur Quantifizierung der angiogenen Fähigkeiten der unterschiedlichen Zellfraktionen wurde ein Sprouting-Versuch durchgeführt, der bemerkenswerterweise enthüllen konnte, dass die CD11b-positive Zellfraktion aus der Lebermetastase signifikant angiogener ist als die Fraktion des kolorektalen Primärtumors. Somit konnte eine VEGFR1-positive Makrophagenpopulation in der kolorektalen Lebermetastase zum ersten Mal beschrieben werden, die einen unabhängigen Risikofaktor für

ein schlechteres progressionsfreies Überleben darstellt, direkt mit der Gefäßdicke korreliert und einen pro-angiogenen Phänotyp hat.

Um herauszufinden, ob zirkulierende VEGFR1-positive Makrophagen in Blutproben von kolorektalen Tumorpatienten überhaupt nachweisbar sind und ob das Auftreten ebendieser Zellen mit klinisch-pathologischen Markern der Patienten korreliert, wurden durchflusszytometrische Färbungen durchgeführt. Hierbei konnten VEGFR1-positive Makrophagen nicht nur als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres progressionsfreies Überleben in der kolorektalen Lebermetastase erkannt werden, sondern auch ein häufigeres Rezidiv in der Leber von Patienten mit hohen VEGFR1-positiven Makrophagenanzahlen beobachtet werden. Die Anzahl an zirkulierenden VEGFR1-positiven Makrophagen konnte somit als möglicher nicht invasiver Biomarker für eine schlechtere Prognose von Patienten mit Lebermetastasen ausgemacht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit eine VEGFR1-positive Makrophagensubpopulation entdeckt werden konnte, die einen pro-angiogenen Phänotyp innehat und eine Korrelation mit einem schlechteren Überleben von Patienten in der kolorektalen Lebermetastase zeigt. Die Anwendung dieses Wissens ist vielfältig möglich. Neue Behandlungsmöglichkeiten mithilfe der Entwicklung von spezifischen Therapeutika, die VEGFR1-positive Makrophagen inhibieren, sowie der Anwendung von zirkulierenden VEGFR1-positiven Makrophagen als nicht invasiver Biomarker für eine schlechtere Prognose von Lebermetastasenpatienten sollte zukünftig weiter evaluiert werden.