

Jadie Poßmann, geb. Plücker

Dr. med.

Die proto-onkogene Wirkung der Rezeptor-Tyrosinkinasen Axl, Mer und Tyro3 im kolorektalen Karzinom

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Schmidt

In unserer modernen Welt stellen Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen dar. Darunter steht sowohl bei Männern als auch bei Frauen Darmkrebs an dritter Stelle, wenn es um Inzidenz- und Mortalitätsraten geht. Um diese Krebsentität kurativ zu behandeln, stehen chirurgische, strahlen- und chemotherapeutische Ansätze zur Verfügung, mit Hilfe derer man eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 65% in den wohlhabenden Industrienationen erreicht. Das Risikoprofil dieser Therapien ist hoch und mit einer großen persönlichen Belastung für die Patienten verbunden. Neueste Forschungen streben individuellen Therapien entgegen, die u.a. mittels spezifischer Antikörper sowohl die Wirkung als auch das Nebenwirkungsprofil der bestehenden Therapien, z.B. durch Dosisreduktion, verbessern sollen.

Ein Angriffspunkt für potenzielle Antikörper stellen Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Zu dieser Gruppe gehören auch die TAM-Rezeptoren, bestehend aus Tyro3, Axl und Mer. Diese Rezeptoren weisen ein unterschiedliches Expressionsmuster im menschlichen Körper auf, so wird Tyro3 überwiegend in Nervengewebe, Monozyten/Makrophagen und Thrombozyten exprimiert, Axl kommt ubiquitär vor und Mer vorwiegend in hämatopoetischen Zellen und verschiedenen spezifischen Geweben, wie z.B. in der Retina. Durch den Liganden Gas6 und bei Tyro3 und Mer weiterhin durch Protein S, werden die Rezeptoren aktiviert und nutzen verschiedene *down stream pathways*, darunter den Akt/PI3K-Signalweg, sowie Erk1/2/MAPK. Durch diese Signalwege beeinflussen sie u.a. die Proliferation, das Überleben, sowie die Fortbewegung der Zellen. Durch diese onkogenen Eigenschaften begünstigen sie das Krebswachstum und die Absiedelung von Tochtergeschwüren.

Bisher konnte die Bedeutung der TAM-Rezeptoren für verschiedenste Krebsarten, insbesondere für Lungen- und Brustkrebs, sowie Leukämien dargelegt werden. Es wurde in einer vorangestellten Arbeit zunächst belegt, dass die TAM-Rezeptoren auch im humanen Dick- und Enddarmkrebs vermehrt exprimiert werden, was insbesondere bei Tyro3 negativ

mit dem Überleben der Patienten assoziiert ist. Ziel dieser Arbeit war es daher die spezielle Relevanz der Rezeptoren im kolorektalen Karzinom auf tumorbiologischer Ebene zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass eine künstliche Herunterregulation der einzelnen Rezeptoren in murinen und humanen kolorektalen Krebszellen (CT26, HCT116) *in vitro* das Wachstum der Zellen hemmt, die Apoptoserate erhöht und die Migration- und Invasionsfähigkeit der Zellen herabsetzt. Es wurde dargestellt, dass die Rezeptorsignalwege Akt, sowie Erk1/2 auch im kolorektalen Karzinom von den TAM-Rezeptoren aktiviert werden.

Für die murinen kolorektalen Krebszellen konnte das Wachstum der Zellen außerdem durch die Etablierung des modernen, Gen-manipulierenden Verfahrens CRISPR/Cas9 *in vivo* untersucht werden. Hierbei zeigte sich für den Knockout von Tyro3 eine durchschnittlich 65%ige, für Mer eine 55%ige und für Axl eine 40%ige Reduktion von Größe und Gewicht der Tumore. Durch diese Versuche konnte die hohe Relevanz der Rezeptoren auf das Wachstum des Primärtumors dargelegt werden. In weiterführenden Experimenten soll *in vivo* die Fähigkeit der veränderten Zellen Metastasen zu bilden sowie ihre Chemosensitivität untersucht werden. Die bisherigen Ergebnisse unterstreichen, dass langfristig die Entwicklung spezifischer Antikörper gegen die TAM-Rezeptoren, insbesondere Tyro3 und Mer, großes Potential hat, die Therapie von kolorektalem Krebs nachhaltig zu verbessern.