

Daniel Nerz  
Dr. med.

## **Interaktion von angiogenen Wachstumsfaktoren und Chemotherapeutika bei humanen Magenkarzinomzellen**

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

Das Magenkarzinom ist eine der häufigsten und tödlichsten Krebserkrankungen in Deutschland. Das 5-Jahres-Überleben ist ca. 30% und die Prognose ist auch im Falle einer kurativen Therapie weiterhin schlecht. Im Verlauf hatte sich unter anderem im palliativen Setting die Überlegenheit der Ergänzung der herkömmlichen Chemotherapie mit dem Angiogeneseinhibitor Ramucirumab nachweisen lassen. Folglich wurden Wechselwirkungen angiogener Wachstumsfaktoren und der Chemotherapie angenommen, die das Ansprechen beeinflussen. Ziel dieser Arbeit war es, diese bisher in-vitro nicht beschriebenen Interaktionen zu charakterisieren, assoziierte chemotherapieinduzierte Veränderungen auf dem Transkriptionslevel festzustellen und mögliche - auf den Ergebnissen aufbauende - klinische Korrelationen zu finden.

Hierzu wurden an zwei Zelllinien des Magenkarzinoms zunächst Proliferationsassays unter Kombinationsbehandlung aus jeweils vier Chemotherapeutika und fünf angiogenen Wachstumsfaktoren durchgeführt, um den Einfluss auf die Wirkung der Chemotherapie durch die Zytokine zu beschreiben. Hierbei hatte sich der angiogene Wachstumsfaktor Placental Growth Factor als potenter Einfluss auf ein gesteigertes Gesamtüberleben der Zellen nach der Behandlung mit 5-Fluoracil, Paclitaxel und Cisplatin gezeigt. Weiterhin wurden durch Expressionsanalysen der angiogenen Wachstumsfaktoren und deren korrespondierenden Rezeptoren nach chemotherapeutischer Behandlung durchgeführt, um mögliche Effekte auf der Transkriptionsebene zu untersuchen. Es konnten modulierende, jedoch nicht maßgebliche Effekte auf dem Transkriptionslevel festgestellt werden. Da sich vor allem der Placental Growth Factor als mehrfacher Einflussfaktor auf die Wirkung der Chemotherapeutika erwies, wurde anschließend die Bestimmung dessen im Serum an einem Patientenkollektiv mit Magenkarzinom durchgeführt, um mögliche Korrelationen mit klinischen Parametern und dem Überleben festzustellen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigeren Serumkonzentration von Placental Growth Factor und dem krankheitsfreien Überleben der Patienten, zusätzlich wurde eine Signifikanz zwischen dem Gesamtüberleben und niedrigen Serumwerten von Placental Growth Factor nur knapp verfehlt. Weiterhin ließ sich bei Patienten mit intestinalen Tumoren eine signifikant höhere Konzentration von Placental Growth Factor im Serum nachweisen als bei Patienten mit nicht-intestinalen Tumoren. Die Proliferationsassays in Verbindung mit den Serumanalysen konnten folglich den in der Literatur mehrfach vorbeschriebenen prognostischen und klinischen Wert von Placental Growth Factor deutlich bekräftigen. Eine erfolgreiche klinische Erprobung einer gerichteten Therapie steht jedoch für die Behandlung des Magenkarzinoms zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin aus.

Die vorliegende Arbeit konnte aus diversen angiogenen Faktoren die Wichtigkeit von Placental Growth Factor bei der chemotherapeutischen und medikamentösen Behandlung des Magenkarzinoms hervorstellen. Die Arbeit unterstützt die These, dass eine Hemmung der Wirkung dieses Wachstumsfaktors im Sinne einer personalisierten Krebstherapie weiterhin und intensiviert untersucht werden sollte.