



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

Die Rolle des vaskulären Endothels bei der Metastasierung des malignen Melanoms

Autor: Jan Suckau
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. S. W. Schneider

In Tumorgefäßen des ret-transgenen Melanom-Mausmodells und des humanen malignen Melanoms konnten erstmals ULVWF Fäden nachgewiesen werden. Die im Blutfluss entrollten und damit hoch-adhäsiven Fäden bildeten teilweise netzwerk-artige Konformationen aus und waren in der Lage effizient Thrombozyten zu binden wodurch es in der Folge zur Thrombozytenaggregation in den Tumorgefäßen kam. Die beobachtete Endothelzellaktivierung führte zu einer systemisch erhöhten VWF-Konzentration im Patientenblut wobei gleichzeitig die systemische Aktivität ($82,32\% \pm 20,96\%$) des höchst effektiv VWF-abbauenden Enzyms ADAMTS13 jedoch nicht drastisch vermindert war. Eine Erhöhung von Interferon- γ (IFN- γ), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) im Tumor, für die eine ADAMTS13-hemmenden Wirkung bekannt ist, sowie eine Reduktion der ULVWF Fäden durch die Injektion von rekombinantem ADAMTS13 und letztlich die vermindert gemessene Aktivität in den Tumoren, deuteten auf eine lokale Inhibition der ADAMTS13-Aktivität und/oder -Expression hin. Die lokale Inhibition der ADAMTS13-Aktivität konnte bestätigt werden. Parallel zur lokalen Inhibition kam es zu einer gesteigerten Endothelzellaktivierung, im Rahmen derer VEGF-A *in vitro* als potenter Endothelzell-aktivator bestätigt werden konnte. VEGF-A wird von Ret-Zellen sezerniert und wurde im Tumorgewebe deutlich erhöht gemessen. Des Weiteren konnte unter einer Behandlung der Ret-Zellen *in vitro* mit Tinzaparin eine Bindung von VEGF-A an Tinzaparin nachgewiesen werden, durch welche die biologische Aktivität von VEGF-A inhibiert wurde, was sich in einer Reduktion der Endothelzellaktivierung, gemessen an der Anzahl der Tumorgefäße mit ULVWF Fäden (- 50%), zeigte. Morphologisch zeigten die Gefäße VWF in der Gefäßwand, vergleichbar mit nicht-aktivierten Endothelzellen. Folglich war auch die Ausbildung großer Thrombozytenaggregate unter Tinzaparin-Therapie deutlich reduziert. Die Thrombozytenaggregation wird von Tumorzellen im Rahmen der Thrombozyten-vermittelten Metastasierung genutzt, um den Metastasierungsprozess effizient zu gestalten. Tinzaparin zeigte weiterhin eine inhibierende Wirkung auf die Zellproliferation und die Tumorangiogenese in ret-Tumoren und auf die Metastasierung in Lymphknoten. Dies hatte eine reduzierte Tumorprogression mit reduzierter Tumorlast und einen deutlichen Überlebensvorteil unter Tinzaparin zur Folge. Das vaskuläre Endothel ist wichtiger Bestandteil der Melanommetastasierung und Tinzaparin greift in diesen Prozess bereits früh ein. Es ist als Antikoagulantium zugelassen und es besteht bereits eine breite Erfahrung in der klinischen Anwendung. Durch den Mechanismus einer Bindung von VEGF-A, wie es bereits für Bevacizumab (Avastin®, Roche AG) bekannt ist, ergeben sich interessante Ansatzpunkte in der Therapie von Malignomen.