

Endothel und Gerinnung: Invasionsmechanismen des Urothelkarzinoms der Harnblase

Das Urothelkarzinom der Harnblase (UCB) zählt zu den fünf häufigsten Krebserkrankungen des Mannes. Trotz operativer Therapie in kurativer Intention beträgt die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Zystektomie nur ca. 65%. Bis zu 25% der Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor (Stadium pT1-pT3a, pN0), entwickeln ein Tumorrezidiv und versterben in den meisten Fällen am metastasierten UCB. Ein möglicher Grund für das Wiederauftreten der Erkrankung ist das Vorliegen einer Mikrometastasierung zum Zeitpunkt der Zystektomie.

Die lokale Invasion von Tumorzellen im Sinne einer frühen Metastasierung ist ein mehrstufiger Prozess und führt schließlich zu einer Intravasation in umliegende Lymph- und/oder Blutgefäße. Dabei spielt die Interaktion zwischen malignen Zellen, Gefäßendothelien sowie dem Blutgerinnungssystem bei vielen Tumorentitäten eine wichtige Rolle, die pathophysiologischen und molekularen Grundlagen sind für das UCB jedoch noch nicht vollständig verstanden. Der Kontakt von Tumorzellen und gefäßauskleidendem Endothel führt zu einem prothrombotischen, proinflammatorischen, die Zelladhäsion begünstigenden intravaskulären Milieu (Endothelzellaktivierung; EAK). Unter physiologischen Bedingungen wird die EAK unter anderem über Thrombin induziert. Thrombin verknüpft die plasmatische Gerinnungskaskade mit der EAK und kann neben der Konversion des Fibrinogens zu Fibrin ebenfalls Endothelzellen über den Proteinase-activated receptor-1 (PAR-1) direkt aktivieren. Eine PAR-1-vermittelte Zunahme des invasiven Potenzials und der Metastasierung konnte bei mehreren Tumorentitäten sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden. Neben dem Thrombin sind verschiedene tumorzellassoziierte Proteine wie Tissue factor (TF), Thrombomodulin (TM) und Matrix-metalloproteinase-1 (MMP-1) an der EAK beteiligt und lassen einen direkten Zusammenhang zwischen der Tumorzellprogression und der EAK vermuten. Die EAK führt zudem zu einer Ausschüttung des von Willebrand Faktors (vWF) aus den Endothelzellen in das Gefäßlumen. Dieses polymere Protein dient als primärer Bindungspartner für Thrombozyten. Es konnte gezeigt werden, dass tumorzellaktivierte Thrombozyten nach der vWF-vermittelten Adhäsion am Endothel über die Sekretion von ATP die endotheliale Barriere reduzieren und so die Extravasation der Tumorzellen begünstigen.

Die geplanten Studien werden in den Laboreinheiten der experimentellen Dermatologie der Universitätsmedizin Mannheim unter Leitung von Prof. Dr. Stefan Schneider durchgeführt. Die Arbeitsgruppe verfügt bereits über eine fundierte Expertise zur EAK und Invasion bei dermatologischen Tumoren, u.a. dem Malignen Melanom.

Ziel unserer Arbeit ist es, molekulare Invasionsmechanismen, die in der initialen Phase der Metastasierung des UCB eine Rolle spielen, zu untersuchen und ihre biologische Relevanz funktionell zu verifizieren. Geplant sind in-vitro Messungen von Aktivatoren und Inhibitoren der akuten und längerfristigen EAK nach Stimulation von Gefäßendothelien mit dem Sekretom von Tumorzellen. Adhäsions- und Migrationsassays sollen das invasive Potential von Urothelkarzinomzellen unter statischen und fluiden Bedingungen quantifizieren und relevante Moleküle mit ggf. prognostischer Bedeutung identifizieren. Eine in-vivo Validierung der gewonnenen Erkenntnisse an humanem Tumorgewebe mittels Immunhistochemie sowie eine prospektive Bestimmung von Markern der Gerinnungsaktivierung im Blutplasma von Tumorpatienten und Korrelation mit onkologischen Parametern ist mittelfristig ebenfalls vorgesehen.