

Originaltitel: ALCAM contributes to brain metastasis formation in non-small-cell lung cancer through interaction with the vascular endothelium

Deutscher Titel: ALCAM fördert die Bildung von Hirnmetastasen des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms durch Interaktion mit dem Gefäßendothel

Zusammenfassende Darstellung:

Bronchialkarzinome gehören zu den weltweit am häufigsten diagnostizierten Krebsarten. In 40-50% der Erkrankungsfälle erfolgt im Krankheitsverlauf eine Hirnmetastasierung, womit das Bronchialkarzinom zu den am häufigsten ins Gehirn metastasierenden Malignomen gehört und insgesamt für etwa die Hälfte aller Hirnmetastasen verantwortlich ist. Patienten mit einer Hirnmetastasierung haben eine besonders schlechte Prognose. Aktuelle Studien konnten die Bedeutung von Zelladhäsionsmolekülen für die Tumormetastasierung unterstreichen. Das Gehirn mit seiner Blut-Hirn-Schranke stellt jedoch einen Sonderfall dar.

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss des Zelladhäsionsmoleküls ALCAM (*Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*) auf die Formation von Hirnmetastasen im nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zu untersuchen.

Hierzu haben wir das Tumorgewebe von Patienten mit einem hirnmetastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Hochregulation des ALCAM-Proteins in den vorliegenden Hirnmetastasen. Ein positiver ALCAM-Status korrelierte insbesondere mit einer frühen und bevorzugten zerebralen Metastasierung. Zudem zeigte sich eine positive ALCAM-Expression klinisch relevant mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert. Bei zusätzlicher Betrachtung von zirkulierenden Tumorzellen in der Blutbahn konnten wir zudem zeigen, dass bereits diese zirkulierenden Tumorzellen eine korrespondierende Hochregulation von ALCAM aufwiesen und ALCAM damit bereits vor erfolgreicher Hirnmetastasierung als mögliches Schlüsselprotein zur Verfügung steht. Eine zusätzliche Untersuchung des sezernierten Spaltprodukts sALCAM im peripheren Blut zeigte einen signifikant erhöhten Spiegel in Proben von Patienten im metastasierten Stadium. Jedoch scheint sALCAM eher als allgemeiner, dynamischer Tumorverlaufsmarker zu dienen, da der Spiegel mit einem zunehmenden Metastasierungsstatus ansteigt, jedoch nicht spezifisch für Hirnmetastasen ist. Um die Rolle von ALCAM im hirnspezifischen Metastasierungsprozess weiter zu analysieren, führten wir eine ALCAM-Depletion in einer Bronchialkarzinomkrebszelllinie durch. Dieses führte in einem funktionellen Versuch zu einer signifikant verringerten Zelladhäsionsfähigkeit an zerebrovaskulären Endothelzellen, welche als Modell der Blut-Hirn-Schranke dienten. Diese modifizierte ALCAM-depletierte Zelllinie führte im *in vivo* Modell zu einer entsprechend verminderten Tumorzellaussaat ins Gehirn.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass eine ALCAM-Hochregulation die Ausbildung von Hirnmetastasen bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom begünstigt, indem es die Adhäsion von zirkulierenden Tumorzellen an das Gefäßendothel der Blut-Hirn-Schranke verstärkt. Daher könnte ALCAM einen neuen Angriffspunkt darstellen, um das Auftreten von Hirnmetastasen zu reduzieren.