

LOAN BAN EXPIRES - 4 MAY 2001

Deutsche Gesellschaft  
für **Chirurgie**

Forumband 2001 · Band 30  
Schriftleitung: M. D. Menger

Chirurgisches  
Forum 2001  
für experimentelle  
und klinische  
Forschung

Herausgeber: K. Schönleben, Präsident



Springer

4-MAY-2001 BSDS BOSTON SPA  
LS23 7BQ  
CHIRURGISCHES FORUM FUR EXPERIMENTELLE UND  
KLINISCHE FORSCHUNG



3181.473000 ISSU 118

\*ETOC

1/1

## II. Molekulare Onkologie 1

- Die Rolle der Apoptose-regulierenden Proteine Bcl-xL und Bax  
in der durch Gemcitabin induzierten Cytotoxizität beim Pankreaskarzinom  
*The role of the apoptosis-regulating proteins Bcl-xL and Bax  
in gemcitabine-induced cytotoxicity in pancreatic carcinoma*  
H. Ungefroren, B. Schniewind, D. Henne-Bruns und H. Kalthoff . . . . . 25
- Inhibition von ICE (Caspase-1) induziert Zelltod in Pankreaskarzinomzellen  
*Inhibition of ICE (caspase-1) induces cell death in pancreatic carcinoma cells*  
S. Schlosser, F. Gansauge, M. Ramadani, H. G. Beger und S. Gansauge . . . . . 29
- Prävention von Metastasenwachstum beim Pankreaskarzinom  
in vivo durch Apoptoseinduktion mittels Genistein  
*Prevention of metastatic pancreatic cancer growth in vivo by induction  
of apoptosis with genistein*  
M. W. Müller, P. Büchler, H. A. Reber, O. J. Hines, H. Friess, M. W. Büchler  
und H. G. Beger . . . . . 33
- Rapamycin inhibiert das Tumorwachstum und die Tumormetastasierung  
über Antiangiogenese  
*Rapamycin inhibits tumor growth and metastasis by antiangiogenesis*  
M. Guba, P. von Breitenbuch, E. Geissler, S. Farkas, C. Zülke, M. Anthuber,  
K.-W. Jauch und M. Steinbauer . . . . . 37
- Anti-angiogene Gentherapie mittels eines dominant negativen VEGF-R2  
kodierendem Retrovirus  
*Antiangiogenic gene therapy with a dominant negative VEGF-R2 mutant retrovirus*  
P. Büchler, H. A. Reber, M. W. Büchler, H. Friess, A. Ullrich, O. J. Hines und H. G. Beger . 41
- Anti-angiogenetische Therapie zur Behandlung vom humanen Pankreaskarzinom  
nach orthotoper Implantation in die Nacktmaus durch Blockade von NFκB  
mit Hilfe des Proteasom Inhibitor PS-341  
*Antiangiogenic therapy for the treatment of human pancreatic cancer orthotopically  
implanted in nude mice via the inhibition of NFκB using the proteasome inhibitor  
PS-341*  
C. J. Bruns, M. T. Harbsion, R. J. Bold, J. P. Elliot, J. Adams, J. Abbruzzese,  
A. H. Hölscher und D. J. McConkey . . . . . 45

## III. Molekulare Onkologie 2

- Expression der Multi-Drug-Resistance-Gene *mdr1* und *mrp*  
in kolorektalen Karzinomen  
*Expression of multidrug-resistance genes *mdr1* and *mrp* in colorectal carcinoma*  
C. G. Schneider, S. B. Hosch, A. Reymann, G. Fröschle, J.-H. Bräsen und J. R. Izbicki . 49



# Rapamycin inhibiert das Tumorwachstum und die Tumormetastasierung über Antiangiogenese

## *Rapamycin inhibits tumor growth and metastasis by antiangiogenesis*

M. Guba<sup>1</sup>, P. von Breitenbuch<sup>2</sup>, E. Geissler<sup>2</sup>, S. Farkas<sup>1</sup>, C. Zülke<sup>1</sup>, M. Anthuber<sup>1</sup>, K.-W. Jauch<sup>1</sup> und M. Steinbauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Chirurgie

<sup>2</sup> Chirurgische Forschung der Universität Regensburg

### Abstract

Conventional immunosuppressive drugs have been used effectively to prevent immunologic rejection in organ transplantation. However, cancer development and recurrence are ominous risk factors for these immunocompromised patients. In the present study we show that the new immunosuppressive drug rapamycin may have a unique ability to reduce the risk of cancer development, while simultaneously providing effective immunosuppression. Experimentally, rapamycin inhibited tumor metastasis and angiogenesis in *in vivo* mouse models. Furthermore, rapamycin demonstrated antiangiogenic activities linked to vascular endothelial growth factor antagonism. In contrast, the most widely recognized immunosuppressive drug, cyclosporine, promoted both primary tumor growth and metastasis in our models. This study suggests that the use of rapamycin, instead of cyclosporine, may reduce the chance of recurrent, or *de novo*, cancer development in high-risk transplant patients.

### Einleitung

Tumorrezidive nach Transplantation bei Tumorpatienten oder *de novo* Entstehung von malignen Tumoren unter Immunsuppression stellen häufige und gefürchtete Komplikationen dar. Die Immunsuppression an sich erhöht das Risiko einer *de novo* Malignomentstehung um das 3–4-fache [3]. 54% der Patienten, die nach einer erfolgreichen Tumorthherapie aufgrund einer Nierentransplantation immunsupprimiert werden, erleiden ein Tumorrezidiv innerhalb von 2 Jahren [1]. Nach Lebertransplantation aufgrund eines Cholangiokarzinoms wurden mit 51% etwa vergleichbar hohe Rezidivraten festgestellt [2]. Daher stellen Malignome nach erfolgreicher Transplantation, die häufigste Todesursache bei immunsupprimierten Patienten dar. Um die Malignomrate bei diesem Patientengut zu verringern, sollten optimaler Weise Immunsuppressiva verwendet werden, die gleichzeitig eine antitumorale Potenz besitzen. In der vorliegenden Arbeit zeigen wir, dass der Einsatz von Rapamycin als Immunsuppressivum diesem Anforderungsprofil entsprechen könnte.

## Methodik

Der Einfluss einer immunsuppressiven Dosis von Cyclosporin (10 mg/kg i.p. tägl.) und Rapamycin (1,5 mg/kg i.p. tägl.) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Vehikel) auf die Lebermetastasierung wurde am Tag 10 nach intraportaler Injektion von  $3 \times 10^5$  CT-26 Maus Kolonkarzinomzellen bestimmt. Neben der Bestimmung des Lebergewichts und der Oberflächenmetastasierung wurden die Lebern histologisch untersucht. Der Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) Spiegel der Tiere wurde mittels ELISA gemessen ( $n = 7$ ). In der transparenten Rückenhautkammer wurde zusätzlich der Einfluss der Immunsuppressiva auf das Tumorwachstum [Tumorvolumen (TV)] und die Tumorneoangiogenese [Mikrovaskuläre Dichte (MVD)] unter zu Hilfenahme der Intravitalmikroskopie am Tag 1, 3, 5, 7, 9 und 11 bestimmt ( $n = 7$ ). \* $p < 0,05$  vs. Kontrolle.

## Ergebnisse

Die tägliche Gabe von Rapamycin in immunsuppressiver Dosierung (Talspiegel am Tag 10: Rapamycin  $39 \pm 6$  ng/ml vs. Cyclosporin  $118 \pm 21$  ng/ml) führte zu einer deutlichen Reduktion der Metastasierung von CT-26 Zellen. Im Gegensatz zu Cyclosporin und der Kontrollgruppe zeigten Rapamycin behandelte Tiere ein signifikant geringeres Lebergewicht (Cyclosporin  $1,9 \pm 0,1^*$  vs. Kontrolle  $1,7 \pm 0,1$  vs. Rapamycin  $1,3 \pm 0,1^*$  g) sowie eine signifikante Reduktion der Anzahl von Oberflächenmetastasen (Cyclosporin  $203 \pm 32^*$  vs. Kontrolle  $155 \pm 32$  vs. Rapamycin  $25 \pm 10^*$ ) am Tag 10 nach intraportaler Injektion der Tumorzellen. Die histologische Auswertung der Leberschnitte zeigte bei Cyclosporin behandelten Tieren invasiv wachsende, gefäßreiche Tumore, während Rapamycin behandelte Tiere zum gleichen Zeitpunkt kleine, disseminierte und auffallend avaskuläre Tumore aufwiesen. Rapamycin führte dabei zu einer signifikanten Verringerung der Serum VEGF Spiegel (Cyclosporin  $79 \pm 14^*$  vs. Kontrolle  $60 \pm 3$  vs. Rapamycin  $38 \pm 2^*$  pg/ml). Darüberhinaus führte Rapamycin im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem signifikant verringerten Tumorwachstum (TV am Tag 13: Cyclosporin  $207 \pm 80^*$  vs. Kontrolle  $158 \pm 56$  vs. Rapamycin  $33 \pm 12^*$  mm<sup>3</sup>) in der transparenten Rückenhautkammer. In der Intravitalmikroskopie konnten wir eine deutliche Verminderung der Tumorneoangiogenese (MVD am Tag 11: Cyclosporin  $179 \pm 14^*$  vs. Kontrolle  $116 \pm 9$  vs. Rapamycin  $35 \pm 6^*$  cm<sup>-1</sup>) als Ursache für dieses Phänomen identifizieren. Die Immunsuppression mit Cyclosporin zeigte bei beiden Parametern den gegenteiligen Effekt.

## Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegenden Daten im Mausmodell zeigen, dass Rapamycin in einer immunsuppressiven Dosierung eine zusätzliche antitumorale Wirkung besitzt. Dieser Effekt auf das Tumorwachstum beruht auf einer antiangiogenetischen Wirkung, die auf eine verringerte VEGF Produktion der Tumorzellen zurückgeführt werden konnte. Diesen Ergebnissen kommt eine besondere Bedeutung zu, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden muss, dass die bisherige Immunsuppression sowohl die *de novo* Tumorentstehung, als auch die Tumorprogression offensichtlich begünstigt [4]. Aus diesem Grund halten wir die Überprüfung dieser experimentellen Daten in kontrollierten Studien an

Patienten, die  
nome transpl  
sporin einges

## Literatur

1. Penn I (2000)
2. Meyer CG, Pe  
Transplantati
3. Penn I. (1998  
147-158
4. Hojo M, Mor  
Cyclosporine

Korresponde  
sität Regenst  
6801, Fax: ++

Patienten, die wegen einer Tumoranamnese oder bei erhöhtem Risiko für *de novo* Karzinome transplantiert werden, für notwendig. Dabei sollte Rapamycin alternativ zu Cyclosporin eingesetzt werden.

## Literatur

1. Penn I (2000) Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 7: 147–156
2. Meyer CG, Penn I, James L (2000) Liver transplantation for cholangio-carcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 69: 1633–1637
3. Penn I. (1998) Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 147–158
4. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, Shimbo T, Suthanthiran M (1999) Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 397: 530–534

*Korrespondenzadresse:* Dr. med. M. Guba, Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg, Tel.: ++49(0) 941/944-6801, Fax: ++49(0) 941/944-6802, e-mail: markus.guba@klinik.uni-regensburg.de

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.