

6 Zusammenfassung

Die molekularen Mechanismen der Tumorangiogenese im humanen cholangiozellulären Karzinom (CCC) sind bisher unzureichend verstanden. Die vorgelegte Arbeit beschreibt das CCC als stark vaskularisierten Tumor und identifiziert durch den Nachweis der Koexpression von VEGF, TGF β -1 und den jeweiligen Rezeptoren, diese als mögliche Faktoren für die Induktion der Tumorangiogenese im CCC. Es konnte gezeigt werden, dass TGF β -1 die VEGF Gentranskription in malignen Gallengangszellen auf prätranslationaler Ebenen in Abhängigkeit des Transkriptionsfaktors Sp1 stimuliert. Dieser Mechanismus kann zum "angiogenic switch" und zur malignen Transformation des CCCs führen. Es wurde erstmalig gezeigt, dass TGF β -1 außer den "klassischen" TGF β -1 Zielgenen (p15, p21 und α 2(I)-Kollagen) den proangiogenen Faktor VEGF, Sp1 abhängig, regulieren kann. Des weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Antagonisierung von endogenem TGF β -1 durch einen neutralisierenden TGF β -1 Antikörper die VEGF Expression inhibiert. Hierdurch wurde erstmalig eine autokrine und parakrine Regulation der TGF β -1 vermittelten VEGF Expression beschrieben.