

## TGF- $\beta$ : ein Zytokin mit Januskopf

Der Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ , deutsch: Transformierender Wachstumsfaktor) ist ein Zytokin im neuro-endokrino-immunologischen Netzwerk. Als Wachstums- und Differenzierungsfaktor, Regulator von endokrinen Funktionen und vornehmlich antientzündlich wirkendes Zytokin vermittelt es zahlreiche physiologische Effekte. TGF- $\beta$  trägt als Effektorzytokin von regulatorischen T-Lymphozyten zur Verhinderung von chronischen Immunaktivierungen bei. TGF- $\beta$  wird aber auch von Tumorzellen sezerniert. Das bedingt, dass dieses Zytokin wie kaum ein anderes mit positiven wie negativen Wirkungen für den Organismus behaftet ist.

### Die Quellen von TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  wird in erster Linie von Monozyten/Makrophagen (Antigen-präsentierenden Zellen) und regulatorischen T-Zellen produziert, in geringerem Ausmaß auch von Fibroblasten und Epithelzellen. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen produzieren auch Tumorzellen TGF- $\beta$ .

### Die funktionellen Effekte von TGF- $\beta$ sind:

1. Direkte antientzündliche Wirkung auf Makrophagen
2. Als Effektorzytokin von Treg-Zellen Hemmung von TH1-Effektorzellen zur Verhinderung von Autoimmunität und chronischen Entzündungszuständen (siehe auch „Rolle von TGF- $\beta$  bei Tumorerkrankungen“)
3. Förderung der Entwicklung von TH0-Zellen in TH2-Zellen beim ersten Antigenkontakt
4. Förderung der Fibrosierung und der Neoangiogenese (u. a. wichtig für Heilungsprozesse)
5. Antiproliferative und Apoptose-induzierende Effekte auf Epithel- und Stromazellen, was die Proliferation entarteter Zellen verhindert.

### Die dichotome Rolle von TGF- $\beta$ bei Tumorerkrankungen

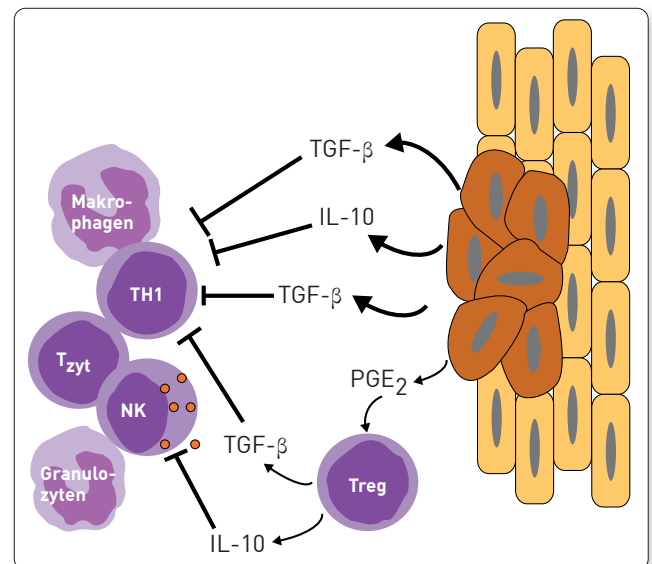
#### 1. TGF- $\beta$ hemmt die primäre Tumorentstehung

Diese Effekte sind durch den oben genannten Punkt 5 erklärbar. TGF- $\beta$  hemmt durch seine antiproliferativen Effekte die primäre Tumorentstehung. Das Zytokin hemmt die ungebremste Zellteilung, die am Beginn einer Tumorerkrankung steht. Gleichzeitig induziert TGF- $\beta$  die Apoptose (programmierter Zelltod) von entarteten und gealterten Zellen.

#### 2. In späteren Tumorstadien fördert TGF- $\beta$ die Tumorprogression

In fortgeschrittenen Tumorstadien werden entartete Zellen resistent gegen die Apoptose-induzierenden Effekte von TGF- $\beta$ . Außerdem wird TGF- $\beta$  auch von

den Tumorzellen selbst sezerniert, was aus Sicht der Tumorzellen einen schützenden „tumor escape“ Mechanismus darstellt. Insbesondere die Generierung und Aktivierung von TH1-hemmenden Treg-Zellen durch TGF- $\beta$ , die Förderung der Neoangiogenese (Bildung von Blutgefäßen) und die immunsuppressiven Effekte auf Makrophagen können im Tumor und im umgebenden Gewebe zu einer Tumorprogression führen. TGF- $\beta$  hemmt neben den zytotoxischen T-Lymphozyten und TH1-Zellen auch die Natürlichen Killerzellen und Neutrophile Granulozyten. Bei letzteren vermindertes deren Fähigkeit zur Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (erkennbar im Respiratory-Burst-Test).



**Abb. 1** TGF- $\beta$  inhibiert gemeinsam mit IL-10 die Tumor-Immunantwort durch Hemmung verschiedener zytotoxischer Immunzellen sowohl direkt als auch über regulatorische T-Lymphozyten.

Die autokrinen und parakrinen Effekte von TGF- $\beta$  steigern die Invasivität und Metastasierungseigenschaft von Tumorzellen. Untersuchungen konnten bei verschiedenen Tumorentitäten zeigen, dass erhöhte Serumspiegel von TGF- $\beta$  mit einer schlechteren Prognose und einer gesteigerten venösen Invasion einhergehen (z. B. Magen, Pankreas, Prostata, Kolon und Mamma; siehe Literaturangaben am Ende der Information).

### Was sagt mir der TGF- $\beta$ Serumspiegel?

Eine Erhöhung von TGF- $\beta$  im Serum muss in Abhängigkeit von der Grunderkrankung differenziert betrachtet werden. Bei bestehenden Tumorerkrankungen sind niedrige Werte das therapeutische Ziel, während beim Gesunden und bei Patienten mit chronisch entzündlichen Multisystemerkrankungen eher normale oder leicht erhöhte Werte angestrebt werden.

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.**

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF- $\alpha$ i.S.	9,4	pg/m	< 8,1
Interleukin 10 i.S.	33,1	pg/ml	< 9,1
TGF- $\beta$ i.S.	134	ng/ml	18,3 - 41,6
Interpretation Der Befund zeigt eine deutliche Erhöhung von TGF- $\beta$ und auch Interleukin-10 bei relativ schwacher proentzündlicher Immunantwort. Insbesondere die Erhöhung von TGF- $\beta$ ist mit einer ungünstigen Prognose bei soliden Tumoren assoziiert.			

Abb. 2 Musterbefund

## Material

2 ml Serum

Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden (24h) muss gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden. Innerhalb der Berliner Stadtgrenzen bieten wir Ihnen unseren Fahrdienst an (+49 (0)30 77001-250), für überregionale Abholungen kontaktieren Sie bitte den kostenfreien Kurierservice unter +49 (0)30 77001-450.

## Abrechnung

Eine Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich (GOÄ) gegeben. Für Selbstzahler kostet die Bestimmung 28,86 €.

## Literatur

- Zu X et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in tumor initiation, progression and therapy in breast cancer: an update. Cell Tissue Res. 2011 [Aktuell noch im Druck]
- Pardali K, Moustakas A. Et al. Actions of TGF-beta as tumor suppressor and prometastatic factor in human cancer. Biochim Biophys Acta. 2007;1775:21-62
- Jakowlew SB. Transforming growth factor-beta in cancer and metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2006; 25: 435-57.
- Lin Y et al. Research Group on Prevention of Gastric Cancer. Serum levels of transforming growth factor beta1 are significantly correlated with venous invasion in patients with gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:432-7.
- Lin Y et al. Serum transforming growth factor beta1 levels and pancreatic cancer risk: a nested case-control study (Japan). Cancer Causes Control. 2006;17:1077-82.
- Hilbig A, Oettle H. Transforming Growth Factor Beta in Pancreatic Cancer. Curr Pharm Biotechnol. 2011 [Aktuell noch im Druck]
- Sheen-Chen SM et al. Serum levels of transforming growth factor beta1 in patients with breast cancer. Arch Surg. 2001;136:937-40.
- Shim KS et al. Increased serum levels of transforming growth factor-alpha in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1998;41: 219-24.