

Chirurgische Klinik

Lehrstuhl für Chirurgie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533201
Fax: +49 9131 8536595
www.chirurgie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA
Tel.: +49 9131 8533201
Fax: +49 9131 8536595
chir-direktion@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Prognoseevaluierung gastrointestinaler Tumore
- randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren
- Analysen zur bundesweiten Ergebnisqualität komplexer Operationen anhand von Routinedaten
- Der IFN- γ -Signaltransduktionsweg in der Immunevasion des kolorektalen Karzinoms
- angiokrine Mechanismen bei der Tumorsuppression im kolorektalen Karzinom
- Genome editing von Pankreastumormodellen
- Organoidmodelle des Pankreaskarzinoms
- Immunpathogenese akuter (Sepsis) und chronischer (Colitis) Entzündungsreaktionen
- Immunphänotypisierung und liquid biopsy Analysen gastrointestinaler Tumorerkrankungen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 308
• Ärzte: 38
• Wissenschaftler: 10
(davon drittmittelfinanziert: 6)
• Promovierende: 44

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- onkologische Tumorchirurgie
- gastrointestinale Chirurgie
- metabolische und Adipositaschirurgie
- endokrine Chirurgie
- endoskopische Chirurgie
- Transplantationen
- ambulante Chirurgie
- Akutversorgung chirurgischer Erkrankungen

Forschung

Die Forschung der Chirurgischen Klinik basiert auf der klinischen Forschung, die das langjährig geführte klinische Krebsregister, die Studienzentrale sowie die Analyse von Routinedaten umfasst, und auf der translationalen Forschung, die auf die Leiterkrankungen kolorektales Karzinom/chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Pankreaskarzinom fokussiert ist. Immunologisch ausgerichtete

Arbeitsgruppen zu den Bereichen Mikromilieu-induzierte Stromazellplastizität bei Tumoren und Sepsis verbinden die Forschungsschwerpunkte.

Prognoseevaluierung gastrointestinaler Tumore

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Prof. Dr. S. Merkel
Die Chirurgische Klinik führt seit 1978 ein klinisches Krebsregister mit prospektiver, strukturierter, organspezifischer Tumordokumentation. Hier sind mittlerweile mehr als 30.000 Patienten registriert. Schwerpunkte bilden das kolorektale und das Pankreaskarzinom, dessen Patienten lebenslang nachbeobachtet werden. Die Rate an so genannten ‚lost cases‘ beträgt 1%. Neben der onkologischen Versorgungsforschung und dem Qualitätsmanagement stehen bei der Auswertung die Verbesserung der Tumorklassifikation, die Identifikation von Prognosefaktoren, die Definition von Qualitätsindikatoren und die Erfassung der Lebensqualität im Vordergrund. Die Dokumentation der spezifischen Diagnostik und der durchgeführten multimodalen Therapie resultiert aus einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Mitarbeitern zahlreicher anderer Kliniken und Institute der Medizinischen Fakultät.

Randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Dr. H. Golcher
Die Chirurgische Klinik hat an verschiedenen multizentrischen Studien zu gastrointestinalen Tumoren teilgenommen, u. a. Pankreatoduodenektomie mit oder ohne prophylaktischem Ligamentum teres hepatis Umschlag um den Arteria gastroduodenalis-Stumpf zur Vermeidung einer Pankreatektomieblutung oder optimales Resektionsausmaß und zentrale Radikalität beim Kolonkarzinom (T-REX-Studie). Die Studie „Prospektive Studie zum Vergleich der Anlage einer Hepatikojejunostomie in Einzelknopfnahntechnik und fortlaufender Nahttechnik“ wurde in der chirurgischen Klinik initiiert. Die im interdisziplinären Tumorboard „Gastrointestinale Tumore“ gescreenten Patienten werden einzelnen Studien zugeordnet und weiterbetreut. Die chirurgische Zweitbehandlung („Chirurgenpanel“) für die CONKO-007-Studie zum nicht (sicher) resektablen Pankreaskarzinom erfolgt im Tumorboard und wird vom Studienteam organisiert.

Analysen zur bundesweiten Ergebnisqualität komplexer Operationen

PI: PD Dr. C. Krautz
Viele Operationen in der Viszeralchirurgie sind aufgrund ihrer Komplexität mit zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten und einer variablen Ergebnisqualität assoziiert. Die Auswertung deutschlandweiter Routinedaten bietet die Möglichkeit, diesbezügliche Ursachen zu untersuchen. Derzeitig untersuchen wir, welchen Einfluss die unterschiedlichen Fallzahlmengen der Krankenhäuser auf die Ergebnis-

qualität haben, um entsprechende Empfehlungen für eine optimale Krankenhausstruktur in Deutschland geben zu können.

Der IFN- γ -Signalweg in der Immun-Evasion des kolorektalen Karzinoms

PI: PD Dr. N. Britzen-Laurent, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl
Interferon- γ (IFN- γ) ist ein pleiotropes Zytokin, das eine wichtige Rolle bei der Immunüberwachung von kolorektalem Karzinom (KRK) spielt. Hier untersuchten wir den Einfluss der IFN- γ -Resistenz in Tumorzellen auf die Tumorentstehung erhöhte sich bei Mäusen mit einem inaktivierten IFN- γ -Signalweg in Darmzellen. In humanen KRK korrelierte eine verminderte Expression des IFN- γ -Rezeptors (IFN γ R α) mit einem verringerten krebbsbedingten Überleben und einer erhöhten Metastasierung. Auf molekularer Ebene war die IFN- γ -Resistenz auf eine verminderte Stabilität von IFN γ R α zurückzuführen, das von einer fehlerhaften N-Glykosylierung verursacht wurde. Die Expression der Glykosyltransferase MGAT3 könnte die Expression und die Signalaktivität von IFN γ R α wiederherstellen. Diese Daten legen nahe, dass die IFN- γ -Resistenz ein häufiger Tumor-Evasion-Mechanismus des KRK-Tumorzellen ist, die durch Protein-N-Glykosylierung reguliert wird.

Die Rolle vaskulärer Plastizität bei gastrointestinalen Erkrankungen

PI: Prof. Dr. E. Naschberger, PD. Dr. N. Britzen-Laurent, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl
Die Bedeutung der Plastizität des Gefäßsystems wird für die Entwicklung gastrointestinaler Erkrankungen anhand des kolorektalen Karzinoms und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen untersucht. Ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass Tumorgefäße im kolorektalen Karzinom lösliche Mediatoren freisetzen, die der Tumorentwicklung entgegenwirken. Zudem fanden wir, dass eine interferon-induzierte Gefäßpermeabilität eine entscheidende Triebkraft bei der Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen darstellt. Beide Befunde eröffnen neue Ansätze für die Behandlung gastrointestinaler Erkrankungen und werden gegenwärtig an verschiedenen experimentellen Modellen validiert und bezüglich ihrer Translation in die Klinik erprobt.

Zelluläre Erinnerungsprozesse zur Aufklärung der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

PI: Prof. Dr. Dr. M. Stürzl, Prof. Dr. E. Naschberger
Die Tumormikroumgebung wird durch das Wechselspiel von Tumorzellen mit Stromazellen (z.B. Endothelzellen, Fibroblasten) und Immunzellen etabliert und steuert den Verlauf der Erkrankung. Die Hypothese dieses Arbeitsbereichs ist, dass Stromazellen in kolorektalen Karzinomen durch unterschiedliche Mikroumgebungen geprägt werden und bestimmte „Erinnerungsfunktionen“ an die

Umgebung im Tumor auch in der Kultur beibehalten. Zelluläre Erinnerungsprozesse sollen ausgenutzt werden, um Einblicke in die Pathogenese der Erkrankung zu erhalten. Wir etablierten hierzu neue Verfahren für die Isolierung von Fibroblasten und Endothelzellen aus kolorektalen Karzinomen mit unterschiedlichen Mikroumgebungen und konnten über die differentielle Charakterisierung der isolierten Zellen auf Ebene des Genoms, Transkriptoms und Epigenoms neue Mediatoren identifizieren, welche die Metastasierung steuern. Der Ansatz bestätigt, dass kultivierte Stromazellen als „Zellsplione“ für die intratumorale Mikroumgebung im kolorektalen Karzinom dienen können und er liefert neue Ansatzpunkte zu Behandlung der Erkrankung.

Genome editing von Pankreastumor-modellen

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Krebstodesursache in der westlichen Welt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10%. Dies ist verursacht durch die Chemoresistenz des Tumors. In diesem Projekt versuchen wir zu verstehen, welche Mechanismen eine solche Chemoresistenz beeinflussen. Basierend auf bekannten Tumorgenomveränderungen schalten wir zielgerichtet mit CRISPR/Cas9 Gene insbesondere der DNA-Reparatur aus und testen, ob unsere Modelle durch dieses genome editing empfindlicher auf die Gabe von Chemotherapeutika reagieren. Dies ermöglicht eine Anpassung der Chemotherapeutika-Regime an den individuellen Tumors im Rahmen der modernen „precision medicine“. In dem zweiten Teil des Projektes untersuchen wir inwieweit genome editing zur Initiierung von Metastasen genutzt werden kann. Damit wollen wir metastasierungs assoziierte Targets identifizieren und pharmakologisch beeinflussen.

Organoidmodelle des Pankreaskarzinoms

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky

In diesem Projekt testen wir den Einfluss der Kulturbedingungen auf die Chemosensitivität von Pankreaskarzinom-modellen. Dazu werden Pankreastumorzellen in dem speziellen Verfahren der Organoidkultur angezogen und mit Chemotherapeutika behandelt. Dies ermöglicht das bessere Verständnis für die notwendige Dosierung der Chemotherapeutika und eine eventuell bessere präklinische Testung neuer Chemotherapien.

Immunpathogenese akuter (Sepsis) und chronischer (Colitis) Entzündungsreaktionen

PI: PD Dr. G. Weber, Dr. A. Bénard

Der Wirt wird durch ein Zusammenspiel von angeborenen und erworbenen Immunfunktionen vor Infektionen geschützt. Dabei kann unausgeglichene Immunantwort den Wirt gefährden. Ein wichtiges therapeutisches Ziel ist dann, die Balance zwischen infektiionskontrollierenden und entzündungsfördernden Mechanismen zu finden. Eine Strategie ist es, sich die endogene Immunfunktionen zunutze zu machen, um schützende Immunprozesse zu fördern und schädliche zu unterdrücken. Dies setzt allerdings ein tiefes Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung voraus. Der Fokus dieses Projektes liegt auf der Funktion von Interleukin-3 als zentraler Regulator von akuten (Sepsis) und chronischen (Colitis) Entzündungsreaktionen.

Immunphänotypisierung und liquid biopsy

Analysen gastrointestinaler Tumorerkrankungen

PI: PD Dr. G. Weber

Die erfolgreiche Behandlung von malignen Tumorerkrankungen basiert auf einem genauen Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen der Tumorentstehung und Progression. Neben der exakten Bestimmung der Immunogenität des Tumors ist hierfür auch eine frühe und präzise Diagnose notwendig. Im Rahmen dieses Projektes werden wir nicht-invasive alternative Techniken - sogenannte „liquid biopsies“ - entwickeln, um Tumorerkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren, den Fortschritt der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu kontrollieren, die Patientenselektion für etablierte Therapiestrategien zu verbessern und schließlich neue medikamentöse Zielstrukturen identifizieren. Zusätzlich werden die Tumoren immunologisch charakterisiert, um die Möglichkeit von Immuntherapieverfahren zu evaluieren.

Lehre

Die Chirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Human- und Zahnmedizin sowie in den Studiengängen Molekulare Medizin und Biologie. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des Dr. House Kolloquiums mit der Inneren Medizin. Mit der Implementierung eines Trainingslabors (Surgical Skills Lab) profitieren neben den chirurgischen Ausbildungsassistenten auch Studierende, z. B. im Rahmen des chirurgischen Blockpraktikums, von einer praxisnahen Vermittlung von Operationsmethoden und manueller Fertigkeiten. Es werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut. Die Abteilung Molekulare und Experimentelle Chirurgie führt Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare, Praktika) im Rahmen der Studiengänge Molekulare Medizin und Biologie durch.

Ausgewählte Publikationen

Merkel S, Weber K, Brunner M, ..., Grützmann R. Prognostic subdivision of pT2 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Mar;34(3):409-415.

Beck C, Weber K, Brunner M, ..., Merkel S. The influence of postoperative complications on long-term prognosis in patients with colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(6):1055-1066.

Wittel UA, Lubgan D, Ghadimi M, ..., Golcher H. Consensus in determining the resectability of locally progressed pancreatic ductal adenocarcinoma - results of the Conko-007 multicenter trial. *BMC Cancer.* 2019 Oct 22;19(1):979.

Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, ..., Galon J. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 1;38(31):3638-3651.

Langer V, Vivi E, Regensburger D, ..., Stürzl M. IFN- γ drives inflammatory bowel disease pathogenesis through VE-cadherin-directed vascular barrier disruption. *J Clin Invest.* 2019 Nov 1;129(11):4691-4707. doi: 10.1172/JCI124884.

Wohlfahrt T, Rauber S, Uebe S, ..., Ramming A. PU.1 controls fibroblast polarization and tissue fibrosis. *Nature* 2019 Feb;566(7744):344-349. doi: 10.1038/s41586-019-0896-x.

Langer V, Vivi E, Regensburger D, ..., Stürzl M. IFN- γ drives inflammatory bowel disease pathogenesis through VE-cadherin-directed vascular barrier disruption. *J Clin Invest.* 2019 Nov 1;129(11):4691-4707.

Bengs S, Becker E, Busenhardt P, ..., Scharl M. β 6-integrin serves as a novel serum tumor marker for colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 2019 Aug 1;145(3):678-685.

Bardenbacher M, Ruder B, Britzen-Laurent N, ..., Tripal P. Permeability analyses and three dimensional imaging of interferon gamma-induced barrier disintegration in intestinal organoids. *Stem Cell Res.* 2019 Mar;35:101383.

Sistemich L, Kutsch M, Hämisch B, ..., Herrmann C. The Molecular Mechanism of Polymer Formation of Farnesylated Human Guanylate-binding Protein 1. *J Mol Biol.* 2020 Mar 27;432(7):2164-2185. doi: 10.1016/j.jmb.2020.02.009. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32087202.

Bardenbacher M, Ruder B, Britzen-Laurent N, ..., Tripal P. Investigating Intestinal Barrier Breakdown in Living Organoids. *J Vis Exp.* 2020 Mar 26;(157).

Internationale Zusammenarbeit

Prof. M. Gack, Department of Microbiology, The University of Chicago, Chicago: USA

Prof. R.D. Kamm, Massachusetts Institutes of Technology - MIT, Cambridge: USA

Prof. M. Kelly/Prof. D.C. Winter, Department of Surgery, St. Vincent's University Hospital Dublin, Dublin: Irland

Prof. F.K. Swirski, Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston: USA

Prof. D. Tuveson, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor: USA

Prof. O. Sansom/Dr. R. Jackstadt, Beatson Institute, Glasgow, Cancer Research, UK and DKFZ Heidelberg.

Prof. R.D. Kamm, Massachusetts Institutes of Technology - MIT, Cambridge, USA

Prof. M. Scharl, University Hospital Zürich, Switzerland