



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Wirkung von Exosomen aus Mausmelanomzellen auf myeloide
Suppressorzellen**

Autor: Julia Susanne Haderer
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik der Medizinischen Fakultät Heidelberg
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. A. Bazhin

Das maligne Melanom hat in den letzten Jahrzehnten durch eine stetig steigende Neuerkrankungsrate, die letztlich wohl der steigenden UV-Exposition der Bevölkerung geschuldet ist, an Bedeutung gewonnen. Das Immunsystem hat mit einer Vielzahl an Organen, Zellen und Molekülen ein ausgeklügeltes System entwickelt, um nicht nur parasitären Eindringlingen, sondern auch maligne veränderten, körpereigenen Zellen Einhalt zu gebieten. Allerdings sind Tumore, darunter auch das maligne Melanom, in der Lage, Zellen des Immunsystems zu rekrutieren und so zu verändern, dass sie nicht mehr gegen sie vorgehen und sich der Krebs durch Metastasenbildung somit ungehindert im Körper ausbreiten kann. Ein Beispiel dafür sind myeloide Suppressorzellen (MDSC), die sich lediglich in pathologischer Umgebung aus monozytischen und granulozytischen Vorläuferzellen entwickeln. Diese heterogene Gruppe von Zellen unterdrückt durch unterschiedliche Mechanismen verschiedene Aspekte der Immunantwort, allen voran die T-Zell-Proliferation.

Exosomen sind kleinste Zellpartikel, die von allen Zellen eines Organismus freigesetzt werden und Informationen über ihre Ursprungszellen und deren Funktionen enthalten. Ziel in der vorliegenden Arbeit ist es, Exosomen genauer zu charakterisieren und herauszufinden, inwieweit sie dazu in der Lage sind, bestimmte Eigenschaften der MDSC zu beeinflussen und zu ändern. Desweiteren wurde die Fähigkeit der MDSC überprüft, Exosomen aufzunehmen.

Als erstes wurde die Fähigkeit der MDSC überprüft, Exosomen aufzunehmen. Hierbei konnte festgestellt werden, dass über 90% der MDSC Exosomen aufgenommen hatten. Der Zeitpunkt bis zu dem dies geschehen war, war abhängig von der zugegebenen Exosomenmenge. Wurden diese in niedriger Dosierung verabreicht, dauerte es bis zu 20 Stunden, bis alle MDSC Exosomen aufgenommen hatten. Bei hoher Dosis konnte dieses Maximum sogar ohne Inkubationszeit direkt erreicht werden.

Als nächstes wurde der Apoptosezeitpunkt der MDSC festgestellt. Nach 20 Stunden waren ca. 70% aller Zellen tot, bei Zugabe einer niedrigen Dosis Exosomen waren es nur noch 50% und bei einer hohen Dosierung lediglich ca. 5% aller Knochenmark-MDSC. Milz-MDSC schnitten jeweils etwas schlechter ab. Desweiteren konnte festgestellt werden, dass es im Zeitraum von 6 bis 9 Stunden zu einem sprunghaften Anstieg der Apoptose bei MDSC kam, welcher sich bei Zugabe von Exosomen auf den Zeitraum zwischen 9 und 20 Stunden verschob. Es kann also angenommen werden, dass Exosomen MDSC „aktivieren“ und sie somit an der Apoptose hindern.

Im letzten Experiment wurde die Stickstoffmonoxid-Produktion der MDSC und ihre Beeinflussung durch Exosomen untersucht. Hierbei konnte für Knochenmark-MDSC deutlich gezeigt werden, dass umso mehr Stickstoffmonoxid von den Zellen produziert wurde, je höher die Exosomen-Konzentration war, mit denen diese inkubiert wurden.

Abschließend lässt sich sagen, dass MDSC entscheidend durch Exosomen beeinflusst werden. MDSC sind in der Lage, diese sofort aufzunehmen. Die Apoptose wird durch die Mikrovesikel zunächst verhindert. Exosomen scheinen somit zur Aktivierung der MDSC beizutragen, die nun damit beginnen, durch Unterdrückung der T-Zell-Proliferation die Immunantwort auf maligne entartete Zellen zu behindern.