

Zoran V. Popovic
Dr. med.

Die Rolle des Sulfatids SM4s bei der Aufnahme von apoptotischen Zellen und der Änderung des Makrophagen-Phänotyps

Geboren am 08. Juni 1974 in Belgrad, Serbien
Staatsexamen am 25. Juni 2002 an der Universität Belgrad, Belgrad, Serbien

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gröne

Sulfoglykolipide können auf der Oberfläche verschiedener Zellen nachgewiesen werden. Das Sulfatid SM4s kommt in erhöhter Konzentration beim Lungen-, Nieren- und Kolonkarzinom vor und ist assoziiert mit einer schlechten Prognose. Da Makrophagen wesentlich zum mononukleären-, inflammatorischen Infiltrat von Karzinomen beitragen und SM4s immunohistologisch den Makrophagen assoziiert ist, wurde postuliert, daß SM4s die tumorassoziierte Makrophagenfunktion moduliert. Wir haben den Effekt von SM4s auf die Aufnahme von apoptotischen Tumorzellen durch Makrophagen untersucht und ebenfalls die konsekutive Makrophagen-Zytokinsekretion und Makrophagen-Rezeptorexpression analysiert. Mit Hilfe von Durchfluss-Zytometrie und verschiedenen mikroskopischen Techniken (Lichtmikroskopie, konfokale Lasermikroskopie und Transmissions-Elektronmikroskopie) konnte gezeigt werden, daß eine Beschichtung apoptotischer muriner Kolon26-Zellen mit SM4s die Phagozytose muriner peritonealer Makrophagen um etwa den Faktor 3 ex vivo und in vivo steigert. Diese erhöhte phagozytische Kapazität wurde spezifisch inhibiert durch Präinkubation mit oxidiertem- oder acetyliertem Low Density Lipoprotein und maleyliertem BSA. Diese Inhibitionsversuche belegen, daß Scavenger-Rezeptoren bei der Interaktion von SM4s beschichteten apoptotischen Partikeln und Makrophagen entscheidend sind. Der Effekt von SM4s hing wesentlich von der Sulfatgruppe und dem Kohlenhydratanteil ab; dies wurde gezeigt in Kontrolluntersuchungen mit SM4g, Ceramid-1-Phosphat, Galactosylceramid, Cholesterinsulfat und Phosphatidsäure. Lediglich SM4g wies einen SM4s vergleichbaren Effekt auf die Phagozytoseaktivität von Makrophagen auf. Die Aufnahme von SM4s beschichteten, apoptotischen Zellen, erhöhte signifikant die Expression von P-Selektin, die Sekretion von IL-6 und die Produktion von TGF- β 1 in Makrophagen. Diese Daten deuten darauf hin, daß SM4s in Karzinomen die Entfernung apoptotischer Partikel durch Makrophagen erleichtert und damit den Phänotyp karzinomassoziiierter Makrophagen entscheidend ändert.