



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

**Beeinflussung der Einwanderung von Tumorzellen durch  
Veränderung der Mikroumgebung des Knochenmarks**

Autorin: Stephanie Rossnagl  
Institut / Klinik: Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät Heidelberg  
Doktormutter: Prof. Dr. I. Nakchbandi

Diese Dissertation untersuchte in wie weit spezifische Veränderungen in der Mikroumgebung des Knochens die Knochenmetastasierung beeinflussen können.

Dazu wurde in einem Mausmodell mit experimenteller Metastasierung die kritischen Schritte des Homings von disseminierten Tumorzellen, Etablierung von Mikrometastasen und schließlich Wachstum der Makrometastasen in der Tumorprogression analysiert.

Zunächst wurde der Einfluss einer Wachstumsfaktor-reichen Umgebung, welches durch die Induktion eines Hämatoms hervorgerufen wurde auf die Tumorprogression charakterisiert. Hämatome treten auch im Rahmen von Frakturen auf, was eine häufige Komplikation bei Knochenmetastasen ist. Das Hämatom selbst induziert einen inflammatorischen Prozess, welcher wichtig in der Heilung des Knochens ist und zur Einwanderung von verschiedenen proinflammatorischen Zelltypen und mesenchymalen Progenitorzellen führt.

Die Anwesenheit eines Hämatoms in einem Mausmodell nach der Ablation des Knochenmarks ohne Beeinflussung des Knochens selbst, zeigte keine Auswirkungen auf das Homing von Tumorzellen oder das Wachstum von Knochenmetastasen.

Als weitere Veränderung in der Mikroumgebung des Knochenmarks wurde die pharmakologische Aktivierung der Osteoblasten untersucht. Dazu wurde Parathormon verwendet, welches aber zusätzlich Osteoklasten stimuliert und somit die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Knochenmatrix begünstigt. Deswegen sollte mittels Zoledronsäure die Freisetzung von Wachstumsfaktoren durch Osteoklasten inhibiert werden.

Die Behandlung mit Parathormon und Zoledronsäure bewirkte ein erhöhtes Homing von Tumorzellen nach vier Tagen. Dabei schien mehr Platz in Knochenmarknischen eine Rolle zu spielen und das Knochenmark zeigte nach der Parathormon und Zoledronsäure Behandlung eine verminderte Anzahl an mesenchymalen Progenitorzellen. Wir konnten auch zeigen, dass je mehr mesenchymale Progenitorzellen vorhanden waren, desto weniger Tumorzellen konnten einwandern.

Auch in der Klinik könnte dieser Zusammenhang von Relevanz sein. Die Behandlung im Mausmodell mit Parathormon und Zoledronsäure im Rahmen einer Knochenmarktransplantation und Bestrahlung resultierte in einer schnelleren Erholung von der Leuko- und Thrombopenie und bewirkte außerdem einen höheren Anteil von nicht-hämatopoetischen Spenderzellen. Dies könnte genutzt werden, um gezielt modifizierte mesenchymale Progenitoren zu transplantieren, da unter normalen Transplantationsbedingungen nur sehr wenige mesenchymale Progenitorzellen anwachsen.

Eine weitere Applikation der Korrelation zwischen mesenchymalen Progenitorzellen und disseminierten Tumorzellen im Knochenmark könnte in der Nutzung als prognostischer Marker für die Knochenmetastasierung liegen. In humanen Knochenmarkbiopsien aus Prostatakarzinompatienten korrelierte die positive Färbung für Cytokeratin von disseminierten Tumorzellen negativ mit der Anzahl an mesenchymalen Progenitoren. Die mesenchymalen Progenitorzellen könnten somit genutzt werden eine Prognose für die Tumorprogression in Patienten zu stellen bereits bevor disseminierte Tumorzellen detektiert werden können.