

Carl Maximilian Thielmann

Dr. med.

Iron accumulation in tumor associated macrophages – a role in clinical outcome?

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Makrophagen erfüllen als Bestandteil des angeborenen Immunsystems verschiedene Funktionen. Dazu gehören das Erkennen von Pathogenen sowie deren Phagozytose und intrazelluläre Hydrolyse. Außerdem präsentieren diese Antigene und erfüllen wichtige Funktionen im Eisenstoffwechsel. Vereinfacht können Makrophagen in M1 „pro-inflammatorische“ und M2 „immun-regulatorische“ Makrophagen eingeteilt werden. Tumor-assoziierte Makrophagen machen einen großen Teil der Tumor-Mikroumgebung aus. Diese Tumor-assoziierten Makrophagen sind meist M2-ähnliche Makrophagen, welche die Tumor-Mikroumgebung durch die Produktion von Matrix Metalloproteinasen, Synthese von Wachstums- und Angiogenesefaktoren, sowie den Abbau apoptotischer Zellen umbauen. Verschiedene Eisenquellen (u.a. hämolytische Erythrozyten, Häm-Eisen, und Eisen Nanopartikel) bewirken eine Änderung des Phänotyps der Makrophagen hin zu M1-ähnlichen, „pro-inflammatorischen“ Tumor-assoziierten Makrophagen. Eisen in der Tumor-Mikroumgebung akkumuliert in den Tumor-assoziierten Makrophagen, wohingegen Eisen in Tumorzellen nicht detektierbar ist. Eine sehr hohe Anzahl an Tumor-assoziierten Makrophagen findet sich in bösartigen Neubildungen der Lunge. Weltweit sterben jährlich über eine Millionen Menschen an Karzinomen der Lunge oder des Bronchialsystems.

Ziel meines Projektes war es, die Einflüsse einer Eisenanreicherung in Tumor-assoziierten Makrophagen und deren Einfluss auf Prognose und Progression von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu verstehen. Somit könnten neue Ansätze in Form von Prognosemarkern oder zielgerichteten Therapien gefunden werden.

Ich konnte zeigen, dass in Patienten, welche mit einem Adenokarzinom der Lunge diagnostiziert wurden, die Anreicherung von Eisen in der Tumor-Mikroumgebung einen Überlebensvorteil darstellt. Des Weiteren zeigte sich in den Eisen-positiven Tumoren ein erhöhter Anteil an M1-ähnlichen „pro-inflammatorischen“ Makrophagen, was eine Erklärung für diesen Vorteil im Gesamtüberleben sein könnte. Tumoreisen könnte demnach als prognostischer Marker verwendet werden.

Weitere Studien sind nötig für die Validierung der Ergebnisse und zur Entwicklung therapeutischer Ansätze.