



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

**Regulation der Endothelzellfunktion durch Exosomen von
Melanomzellen**

Autor: Tomasz Downar
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. S. Schneider

Durch seine hohe Metastasierungsrate ist das maligne Melanom trotz guter Früherkennungsraten als hochaggressiver Tumor in späten Tumorstadien sehr schlecht behandelbar. Vor kurzer Zeit wurden kleine extrazelluläre Vesikel, die sogenannten Exosomen, als möglicher wichtiger Faktor der Frühmetastasierung beschrieben. Die vollständige Aufschlüsselung der beteiligten Mechanismen kann von zentraler Bedeutung zur Verbesserung der Therapieoptionen des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium werden. Hierbei ist deren Einfluss auf die Zusammensetzung der Weibel-Palade-Bodies von Endothelzellen, welche eine zentrale Rolle in der Gerinnungsaktivierung spielen und damit die Migration metastatischer Zellen ermöglichen, von besonderem Interesse.

Mittels PCR-Genexpressionsanalyse zeigen Exosomen heterogene Wirkungen auf die Zusammensetzung von Weibel-Palade-Bodies, ohne ein klares prometastatisches Potential zu zeigen. Die Ergebnisse zeigten sich hierbei ähnlich, unabhängig davon, ob Exosomen auf Endothelzellen derselben oder einer anderen Spezies appliziert wurden.

Die Genexpressionspattern zeigten sich hierbei in Abhängigkeit der applizierten Konzentration der Exosomen unterschiedlich. Während niedrige Exosomenmengen eine antiinflammatorische Reaktion der Zellen erbrachten, scheint ab einer Grenzmenge an Exosomen eine Wirkungsumkehr hin zu einer stark proinflammatorischen und permeabilitätssteigernden Wirkung zu erfolgen.

Diese Ergebnisse konnten auf Proteinebene und mittels ECIS-Analyse bestätigt werden.

Die Wirkungsumkehr scheint aufgrund einer unspezifischen Stressreaktion der Endothelzellen aufzutreten, da bei Applikation physiologisch unwirksamer, aber in chemischer Struktur ähnlicher Chitosan-Nanopartikel in gleich hoher Konzentration ähnliche, proinflammatorische und permeabilitätssteigernde Effekte nachweisbar waren.

Mittels Immunfluoreszenzfärbung und PCR-Analyse scheint eine juxtacrine Vermittlung der Wirkung von Exosomen im mittleren und niedrigen Konzentrationsbereich wahrscheinlich. Hierbei könnte der NF κ B Signalweg für die meisten Proteine wichtig sein. Dies muss allerdings noch weiter untersucht werden.

Aufgrund bis dato fehlendem Markerprofils maligner Exosomen sind diese Ergebnisse in Ermangelung der tatsächlichen, tumorstadiumabhängigen Konzentration maligner Exosomen in-vivo von großer Bedeutung.

Die bisherigen, nachgewiesenen Effekte vorangegangener Arbeiten zur Bildung einer prämetastatischen Nische könnten aufgrund von Applikation zu hoher Exosomenkonzentrationen tumorphysiologisch nicht relevant sein. Eventuell sind Effekte im niedrigen Konzentrationsbereich, welche eher einen Tumorprogress im Sinne der Hemmung der Immunabwehr bewirken, eher lokal im Bereich des Primärtumors zu finden.

Auch wenn weitere Untersuchungen notwendig sind, um diesen Verdacht zu erhärten, helfen die Ergebnisse dieser Arbeit damit, die Rolle der Exosomen in der Tumorphysiologie weiter zu entschlüsseln.