

Isabella Sztwiertnia

Dr. med.

Influence of Sevoflurane on development of melanoma and tumour-associated immune response

Fach: Anästhesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Weigand

In der Therapie solider Krebserkrankungen stellt die operative Entfernung des Tumors eine der Hauptbehandlungsformen dar. Nur selten ist dies ohne eine Vollnarkose durchführbar. Die im Rahmen dieser eingesetzten Pharmaka sind bislang wenig im Hinblick auf über die Narkose hinaus anhaltenden Wirkungen untersucht. In dieser Arbeit wurde der Einfluss Sevoflurans, eines weitläufig eingesetzten volatilen Anästhetikums, auf die Ausbildung und Entwicklung des Tumormicroenvironment in einem *in vivo* Modell erforscht.

Eingesetzt wurden *in vitro* kultivierte Zellen der B16F10 Melanomzellreihe sowie C57BL/6J Mäuse. Durch die Verwendung einer murinen Zellreihe mit dem gleichen genetischen Hintergrund wie die Empfängermäuse konnten immunkompetente Tiere eingesetzt werden. Die Experimente wurden in drei Settings durchgeführt, um separat den Einfluss der Tumorzell-, Immunsystems- sowie kombinierten Exposition zu ermitteln. Im Vorfeld wurden *in vitro* Versuche an der Zellreihe durchgeführt.

Diese zeigten beschleunigtes Wachstum nach Sevofluranexposition. In der qPCR ergab sich eine verstärkte Expression von PD-L1 sowie eine verringerte Expression der HK-2. Diese Beobachtungen waren allerdings weder mit einer veränderten Oberflächenexpression von PD-L1 noch mit funktionellen metabolischen Änderungen korreliert.

Auch in den *in vivo* Experimenten konnte eine Expansion der PD1 oder PD-L1 positiven Tumorzellpopulation nicht festgestellt werden. Nur bei Vorbehandlung der Mäuse mit Sevofluran kam es zu einer Verstärkung der MFI von PD-L1 auf den Tumorzellen. Wurden die Tumorzellen vorbehandelt, zeigten diese nach Implantation ein beschleunigtes Wachstum, welches mit Abweichungen im Transcriptom vergesellschaftet war. Veränderungen im Wachstumsverhalten traten in den anderen Versuchsgruppen nicht auf. Ausgeprägter waren die Effekte der Sevofluran-Exposition auf die tumorassoziierten Makrophagen. So führten die Vorbehandlung der Mäuse sowie die kombinierte Exposition zu einer Reduktion sowohl der TAM- als auch der gesamten Leukozyten-Infiltration. Unter den TAMs zeigte sich außerdem

sowohl eine Expansion der PD-L1 positiven Population als auch eine verstärkte Expression des Rezeptors. Diese Effekte waren bei Vorbehandlung der Tumorzellen nicht zu beobachten. Da zeigte sich, bei unveränderter Proportion der TAMs am TME, eine Vergrößerung des PD1 positiven TAM-Anteils.

Eine Analyse der Knochenmarksnische nach Sevofluran-Exposition der Mäuse ohne Tumorzellimplantation zeigte keine relevanten Veränderungen.

Aus diesen Beobachtungen folgt, dass Sevofluran über die Narkose hinaus anhaltenden Einfluss auf das Tumormicroenvironment ausübt. Es kommt vor allem zu Veränderungen in der Zusammensetzung und Beschaffenheit der infiltrierenden Immunzellen. Sollte dies auf den Menschen übertragbar sein, könnte es weitreichende Konsequenzen für die Therapie von soliden Tumorleiden haben. Insbesondere die Wirksamkeit der Immuntherapie, dessen maßgeblicher Angriffspunkt die PD1-PD-L1-Achse ist, könnte durch die Anästhetika-Auswahl beeinflusst werden.