



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

**Die Rolle von Bone Morphogenetic Protein (BMP) -9 bei der
Immunantwort von Makrophagen im hepatozellulären Karzinom**

Autor: Gabriel Christian Riedemann
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. K. Breitkopf-Heinlein

Das Leberzellkarzinom (HCC) ist eine der weltweit häufigsten Krebstodesursachen und bis heute fehlt es an effizienten diagnostischen und therapeutischen Strategien.

Die Rolle von BMP-9 in der Tumorphysiologie des HCC ist zur Zeit noch unklar. Vorarbeiten lassen eine komplexe regulierende Rolle vermuten. Als einen möglichen Vermittler der Effekte konnten zuvor Makrophagen herausgearbeitet werden.

In fünf aufeinander aufbauenden Versuchsreihen wurde die Rolle von BMP-9 mit und ohne LPS und HGF in Makrophagen und dem HCC beleuchtet. Ein Ziel war es, herauszufinden ob BMP9 synergistisch oder antagonistisch mit LPS bzw. HGF wirkt. Es wurde analysiert, an welcher Stelle Expressionsmuster verstärkt oder abgeschwächt werden und wie dies stromabwärts gelegene Gene beeinflusst. Dadurch erhoffen wir uns ein klareres Bild von BMP9 als potentiell neuem Zielprotein in der HCC-Therapie.

Die Ergebnisse zeigten, dass die beiden Zelltypen grundsätzlich dieselben untersuchten Rezeptoren exprimierten, aber in unterschiedlicher Stärke. Die meisten Regulationen ließen sich mithilfe dieser abweichenden Expressionsstärken erklären. Nicht so, die starke Expressionssteigerung von IL6 durch LPS in HLE-Zellen. Diese lag deutlich über der der MP, obwohl diese eine vielfach höhere TLR4-Expression aufwiesen. Eine Erklärung könnte eine verstärkte TNF-alpha-Konzentration in HLE-Zellen sein. Weitere Versuche sind notwendig, um diesen Verdacht zu bestätigen.

Insgesamt war der BMP9-Signalweg in HLE-Zellen nur schwach aktiv, wobei trotzdem Antworten auf BMP9 zu messen waren. MP und LPS sensibilisierten die HLE-Zellen für BMP9 und MP selber reagierten deutlich auf BMP9.

Wir schlussfolgern daraus, dass in HLE-Zellen bedeutende alternative Induktionsmechanismen zwischen LPS und IL6 vermitteln. Hier sind weitere Arbeiten notwendig, um diese Signalwege weiter zu erforschen. Es fanden sich darüber hinaus in den HLE-Zellen als Antwort auf MP und LPS weitere stark erhöht exprimierte malignitätsassoziierte Gene. Diese Erkenntnisse passen zu einer engen Verzahnung zwischen Inflammation und dem hepatozellulären Karzinom.

Insgesamt lieferten die Ergebnisse dieser Arbeit wichtige neue Erkenntnisse über die Wirkmechanismen von BMP9 in HCC-Zellen und MP und stützen die Hypothese, dass BMP9 ein wichtiges neues Zielprotein für die Behandlung des HCC sein könnte.