



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

Einfluss Tumor-assoziiierter Fibroblasten als Komponenten des Tumormikromilieus auf die Thymustumor Regulation

Autorin: Tanja Fellmann
Institut: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Unter den wichtigsten epithelialen Tumoren des Thymus (den A, AB, B1, B2 und B3- Thymomen und Thymuskarzinomen (TC)) haben besonders die Plattenepithelkarzinome des Thymus eine schlechte Prognose, die sich durch die bisher etablierten Therapien in den letzten Jahrzehnten nicht ausreichend verbessern ließ. Die Entwicklung neuer Therapieansätze ist somit dringend notwendig. Ein mögliches Ziel neuer Therapien könnten Tumor-assoziierte Fibroblasten (CAFs) sein, die als Komponente des Tumormikromilieus vielseitige Tumor-fördernde Effekte haben.

In dieser Arbeit wurden die Gensignaturen Fibrose-reicher Thymuskarzinome (TC^{Fib}) mit denen von Epithel-reichen Thymuskarzinomen (TC^{Epi}) sowie Typ-A-Thymomen vergleichend untersucht. Weiterhin wurde die Expression der CAF-typischen Gene *FSP1* (Fibroblast Specific Protein 1), *FAP- α* (Fibroblast Activation Protein Alpha), *α -SMA* (α -Smooth Muscle Actin) und *CHI3L1* (Chitinase 3-Like 1) in kultivierten CAFs quantifiziert. In vitro wurde die Morphologie von CAFs in Mono- und Ko-Kulturen in 2D und 3D beschrieben. Zuletzt wurde durch Proliferations- und Migrations-Assays der Einfluss von CAFs auf Thymuskarzinom-Zellen untersucht und eine Resistenztestung beider Zelltypen mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib durchgeführt.

Durch die genannten Experimente konnte eine differentielle Genexpression in TC^{Fib} und TC^{Epi} festgestellt werden, wobei die Kohorte der Fibrose-reichen Thymuskarzinome eine hohe Expression der CAF-typischen Gene *FSP1*, *FAP- α* , *α -SMA* und *CHI3L1* sowie weiterer für die Tumorbilogie relevanter Gene aufwies. In den in vitro Experimenten wurde festgestellt, dass sich das Expressionsmuster der CAF-typischen Gene von CAFs in Langzeitkulturen verändert. Außerdem bildeten Thymuskarzinom-Zellen in Ko-Kulturen mit CAFs dreidimensionale Sphäroide. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass CAF-konditionierte Medien die Proliferation und Migration von Thymuskarzinom-Zellen stimulieren und CAFs eine höhere Resistenz gegenüber Bortezomib aufweisen als die humane Thymuskarzinom-Zelllinie 1889c.

Die vorliegende Arbeit legt die große Relevanz von Tumor-assoziierten Fibroblasten für die Biologie epithelialer Thymustumoren nahe. In Zukunft ist es wichtig, die CAFs und deren Rolle bei der Regulation von Thymustumoren näher zu untersuchen, um potenzielle Angriffspunkte für neue CAF-spezifische Therapien zu identifizieren.