



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

Einfluss von mesenchymalen Stromazellen beim Tumorwachstum

Autor: Alexander Lubosch
Institut / Klinik: Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. I. Nakchbandi

Die Rolle von mesenchymalen Stromazellen (MSCs) im Kontext von Tumorerkrankungen ist Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung. Hierbei spielen viele Faktoren eine entscheidende Rolle, wie beispielsweise die untersuchte Stromazellsubpopulation, die Modulation des Immunsystems oder auch die Produktion von Molekülen der extrazellulären Matrix, für die Stromazellen eine der wichtigsten Quellen darstellen. In dieser Arbeit sollte die Rolle von MSCs beim Tumorwachstum bestimmt, die Beteiligung des produzierten Fibronektins untersucht und die verantwortliche Subpopulation identifiziert werden.

Es stellte sich heraus, dass MSCs in der Lage sind, das Tumorwachstum in einem Verhältnis von 1:0,1 (Tumorzellen:MSCs) zu inhibieren. Die Fähigkeit zur Unterdrückung des Tumorwachstums ist dabei unabhängig von der Anwesenheit von T-Zellen.

Bei der Deletion von Fibronektin in verschiedenen MSC-Subpopulationen mittels des Cre/loxP-Systems und den Col-, Mx-, Vav- und Osx-Promotoren stellte sich heraus, dass der Verlust von Fibronektin in der Mx- und Osx-Subpopulation die inhibierende Wirkung der MSCs aufhebt. Die Deletion eines der wichtigsten Rezeptoren für Fibronektin, des Integrins $\beta 1$, unter den gleichen Promotoren zeigte, dass die Osx-Population sich nicht selbst mit ihrem produzierten Fibronektin stimuliert, oder dass Integrin $\beta 1$ dabei keine Funktion ausübt. Bei der Charakterisierung der Osx-Subpopulation anhand von Zellsortierungen durch Oberflächenmarker zeigte sich, dass der wachstumshemmende Teil der Osx-exprimierenden Zellen negativ für die Expression des CD31-Markers ist.

Der Teil von Fibronektin, der MSCs zur Inhibition des Tumorwachstums anregt, ist die CS1-Region, welche mit TLR4 auf den MSCs interagiert und zur Aktivierung des NF κ B-Signalwegs führt. Es resultiert eine Expression verschiedener Chemokine und Zytokine. Hierdurch kommt es zu einer erhöhten Infiltration von Ly6G-exprimierenden Neutrophilen, die die Inhibition des Tumorwachstums vermitteln. Ihr Fehlen, erzielt durch die Injektion depletierender Antikörper, verhindert die MSC-vermittelte Verringerung der Tumorgroße.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass das Fibronektin-Molekül die MSCs dazu bringt das Tumorwachstum mittels der Modulation von Neutrophilen zu inhibieren. Für diesen Effekt sind hierbei die CD31-Zellen der Osx-exprimierenden Subpopulation verantwortlich.