



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

The functional role of the Tie2 receptor on macrophages during tumor progression and relapse

Autor: Till Rostalski
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS)
Doktorvater: Prof. Dr. H. Augustin

Makrophagen bilden eine heterogene Gruppe von angeborenen Immunzellen, die im Rahmen von Krankheit und Gesundheit diverse Funktionen ausführen. Spezifische Untergruppen befinden sich in engem Kontakt mit Blutgefäßen, wo sie in einen intensiven molekularen Austausch mit Endothelzellen treten, und wichtige regulatorische Aufgaben übernehmen. Der Oberflächenrezeptor Tie2 wurde als phänotypisches und funktionelles Merkmal dieser perivaskulären Immunzellen identifiziert. Während des Wachstums eines malignen Tumors wandern diese Tie2-exprimierenden-Makrophagen entlang von Zytokin-Gradienten in das betroffene Gewebe ein und dringen in Bereiche ausgeprägter Hypoxie vor. Es wurde berichtet, dass sie im Tumor die Gefäßpermeabilität, die Intravasation von malignen Zellen, die Immunsuppression, den Rückfall nach Chemotherapie und die Rekrutierung anderer Leukozyten fördern. In Studien konnten positive Korrelationen zwischen der Anzahl Tie2-exprimierender Makrophagen und dem Krankheitsstadium, der Metastasierung und der Dichte von Mikrogefäßen in unterschiedlichen Tumorentitäten festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde Tie2 als vielversprechendes therapeutisches Ziel vorgeschlagen. Die exakte funktionelle Bedeutung dieses Oberflächenrezeptors und die genauen Signalmechanismen sind derzeit jedoch noch unbekannt.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die funktionelle Rolle von Tie2-exprimierenden Makrophagen während der Primärtumorprogression und der Revaskularisierung nach Chemotherapie mechanistisch zu untersuchen. Hierzu wurde ein neuartiges transgenes Mausmodell verwendet, um das Proteinkodierende Gen spezifisch in der myeloiden Zellreihe zu deletieren. Überraschenderweise führte der Mangel an Tie2 weder zu einer Verringerung des Primärtumorwachstums noch zu einer Regression nach zytotoxischer Behandlung. Darüber hinaus erwies sich die Expression von Tie2 in Makrophagen nicht als funktionell relevant für den Aufbau der Tumolvaskulatur. Mit Hilfe eines neoadjuvanten Resektionsmodells konnte die zuvor berichtete Rolle des von Makrophagen exprimierten Tie2 bei der Ausbreitung von Metastasen nicht bestätigt werden. Auffallend war, dass in verschiedenen Tumormodellen, die mit unterschiedlichen Konzentrationen von Chemotherapeutika behandelt wurden, keine robuste Tie2-Expression in tumorinfiltrierenden Makrophagen nachgewiesen werden konnte. Auch in kultivierten Makrophagen-Zelllinien sowie in Makrophagen, die aus dem Knochenmark isoliert wurden, konnte keine Tie2-Hochregulierung nach Stimulation mit bekannten Tie2-Induktoren nachgewiesen werden. Im Anschluss an diese überraschenden Ergebnisse zeigte eine umfassende Meta-Analyse veröffentlichter Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten von tumorinfiltrierenden myeloischen Zellen, keine transkriptionell distinkte Makrophagenpopulation, die durch Tie2-Expression gekennzeichnet ist.

Zusammenfassend stellen die gesammelten Daten die zuvor festgestellte kritische Rolle von Tie2-exprimierenden Makrophagen im Rahmen der Tumorangiogenese und dem Tumorrezidiv nach Chemotherapie in Frage. Darüber hinaus widerlegen die fehlende Induzierbarkeit von Tie2 sowie das Fehlen von Tie2-positiven Makrophagen in mehreren kürzlich veröffentlichten Einzelzell-Sequenzierungsstudien einen potenziellen prognostischen und therapeutischen Wert von Tie2-exprimierenden-Makrophagen.