



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

**Die Bedeutung von Lyve-1 für die Leber und seine Rolle während
der hepatischen Metastasierung**

Autor: Anna Sophia Jauch
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. C. Géraud

Lyve-1 ist ein Glykoprotein, das auf Lebersinusendothelzellen, lymphatischem Endothel und spezialisierten Makrophagen exprimiert wird. Während Lyve-1 als Rezeptor für Hyaluronsäure auf lymphatischem Endothel fungiert, ist das Glykoprotein zusätzlich in der Adhäsion von Leukozyten sowie Tumorzellen an Endothelzellen involviert.

In dieser Studie wurde der Einfluss von Lyve-1 auf den Leberaufbau, die Leberfunktion und die Lebermetastasierung untersucht.

Lyve-1-Knockout-Mäuse bildeten die Grundlage dieser Analyse und wurden mithilfe von Routine-, Immunfluoreszenz- und Immunhistochemie-Färbungen sowie der Messung von Blutparametern genauer charakterisiert. Zur Beurteilung der Lebermetastasierung erfolgte eine intralienale oder intravenöse Injektion von MC38 kolorektalen Karzinomzellen sowie B16F10 *luc2* und WT31 Melanomzellen.

In *Lyve-1*-Knockout-Mäusen zeigte sich eine unveränderte hepatische Architektur, metabolische Zonierung und endotheliale Differenzierung. Es ließen sich Eisenablagerungen in Lebern und Nieren finden sowie erniedrigte Eisen-Konzentrationen und erhöhte renale Retentionsparameter im Plasma detektieren. Zudem war die plasmatische Hyaluronsäure-Konzentration in *Lyve-1*-defizienten Mäusen erhöht.

In *Lyve-1*-Knockout-Mäusen konnte eine signifikant reduzierte Lebermetastasierung von malignen Melanomzellen, jedoch nicht von kolorektalen Karzinomzellen, detektiert werden. Die initiale hepatische Melanomzell-Adhäsion und -Retention war derweil, wie auch das Wachstums-, Proliferations- und Apoptoseverhalten der hepatischen Melanometastasen, in *Lyve-1*-Knockout-Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen unverändert. Jedoch zeigten sich in *Lyve-1*-Knockout-Lebern Eisen-enthaltende F4/80⁺-Zellen, welche in einer pro-inflammatorischen, anti-tumoralen Aktivität von Makrophagen resultieren können.

Lyve-1 hatte keinen Einfluss auf die physiologische Leberfunktion und -struktur. Die erhöhten Hyaluronsäure-Spiegel in *Lyve-1*-defizienten Mäusen weisen jedoch auf eine mögliche Scavenger-Funktion von Lyve-1 im Blutgefäßsystem hin. Zudem scheint Lyve-1 aufgrund der hepatischen und renalen Eisenablagerungen in *Lyve-1*-Knockout-Mäusen, eine Funktion im Eisenmetabolismus auszuüben.

Der Knockout von *Lyve-1* kontrollierte die hepatische Metastasierung in einer Tumorzell-spezifischen Weise und reduzierte signifikant die hepatische Metastasierung des kutanen Melanoms, aber nicht des kolorektalen Karzinoms, möglicherweise aufgrund der Etablierung einer pro-inflammatorischen hepatischen Umgebung mit Ursprung in Eisen-enthaltenden Makrophagen mit anti-tumoraler Aktivierung.