



MASTERARBEIT

„Makrophagen: Falsche Freunde“

Sven Truxa

Elitestudiengang „Integrated Immunology“

Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, 2020

False Friends – wie Immunzellen das Tumorwachstum unterstützen

Sven Truxa hat im Elitestudiengang „Integrated Immunology“ an der Friedrich-Alexander- Universität Erlangen-Nürnberg studiert. In seiner Masterarbeit widmete er sich der Fragestellung, wie Makrophagen, die Fresszellen des angeborenen Immunsystems, bei Krebserkrankungen funktionell umprogrammiert werden, und so das Wachstum von Tumoren begünstigen. Dabei beschäftigte er sich speziell mit der Frage, welchen Einfluss die zelluläre Herkunft der Makrophagen auf deren funktionelle Eigenschaften hat.

Makrophagen – Die Hausmeister-Zellen des Körpers

Die Beseitigung abgestorbener Zellen, Umstrukturierung von Geweben während der Embryonalentwicklung, oder aber die Regulation des Eisenhaushalts in der Milz – Makrophagen, die primären Fresszellen des angeborenen Immunsystems, sind wahre Alleskönner.

Durch ihre Fähigkeit, Partikel aus ihrer unmittelbaren Umgebung aufzunehmen und bei Gefahr andere Zellen des Immunsystems zu alarmieren, bilden Makrophagen eine erste Verteidigungslinie des Körpers gegen Infektionen. Konträr hierzu üben Makrophagen unter regulären Bedingungen meist eher entzündungshemmende und immuntoleranz-fördernde Funktionen aus.

Auch die Anregung der Blutgefäßbildung, die Unterstützung von Wundheilungsprozessen oder etwa die Unterdrückung überschießender Entzündungsreaktionen gehören zu ihrem Tagesgeschäft.

Tumore machen sich lokale Makrophagen untertan

Im Kontext von Krebserkrankungen werden jene sogenannten Housekeeping-Funktionen zugunsten des Tumorwachstums zweckentfremdet – Sogenannte Tumor-assoziierte Makrophagen (TAMs) unterdrücken dabei nicht nur die Bemühungen des antrainierten Immunsystems im Kampf gegen den Tumor, sondern verbessern durch Anregung der Blutgefäßbildung auch dessen Versorgung mit Sauerstoff. Indem sie sich in kapselartigen Strukturen um den Tumor organisieren, bieten sie dem Tumor damit zudem eine Schutzbarriere gegenüber der Infiltration durch anti-tumorale Immunzellen.

Obgleich das funktionelle Repertoire der Makrophagen im tumoralen Kontext bereits ausführlich untersucht wurde, bleibt die Rolle der Herkunft des Makrophagen in der Ausbildung seines funktionellen Erscheinungsbildes bisweilen nicht vollständig geklärt – denn: Makrophagen des Tumormilieus können entweder aus dem umliegenden Gewebe stammen, oder aber als Vorläuferzellen aus dem Blut rekrutiert werden.

Mithilfe spezieller Mikroskopietechniken (Immunfluoreszenzmikroskopie, Lichtscheiben-Mikroskopie) konnte Sven in seiner Masterarbeit das funktionelle Erscheinungsbild von TAMs in verschiedenen Tumormodellen in Abhängigkeit ihrer Herkunft charakterisieren. Er verglich die Anteile von Makrophagen verschiedener Herkunft zwischen primären und metastatischen Tumoren, und kartierte deren Verteilung innerhalb der Tumor-Entitäten. Zudem leistete er Vorarbeiten, um Tumor-assoziierte Makrophagen zukünftig auf Einzelzell-Ebene zu untersuchen.

Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der Untersuchung spezieller Oberflächenproteine, den sogenannten Fc-Rezeptoren. Diese sind vornehmlich auf Makrophagen und deren Vorläuferzellen zu finden. Wie vorherige Studien zeigen konnten, spielen Fc-Rezeptoren eine wichtige Rolle für den Wirkmechanismus therapeutischer Antikörper. Daher ergibt sich die Frage, inwiefern TAMs bei der antikörpervermittelten Zerstörung von Tumorgewebe beteiligt sind, und wie sich die Behandlung dabei auf ihr funktionelles Profil auswirkt. Ein besseres Verständnis hierüber könnte den Weg für neuartige, immunmodulatorische Therapieansätze gegen Krebserkrankungen ebnen.

Mehr zum Elitestudiengang:

 www.elitenetzwerk.bayern.de

www.iimmune.nat.fau.de