

Fabian Dennis Preisner
Dr. med.

Der Einfluss adulter mesenchymaler Stammzellen aus humanem Fettgewebe auf Proliferation, Protein- und Genexpression sowie Migrations- und Invasionsverhalten humaner Melanomzellen in einem *in vitro* Co-Kultur Modell.

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Eva Köllensperger

Mesenchymale Stammzellen aus Fettgewebe (ADSCs) gelten aufgrund ihres enormen Potenzials und ihrer einfachen Zugänglichkeit als vielversprechendes Werkzeug in der regenerativen Medizin. Ihre positiven Eigenschaften wurden bereits in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien belegt - hierbei erscheinen sie unter anderem auch für regenerative Therapien im Hautbereich interessant, z.B. im Rahmen der Wundheilung oder von Anti-Aging-Therapien. Es konnte jedoch in einigen Untersuchungen aufgezeigt werden, dass ADSCs im Kontext der Tumor-Stroma-Interaktion durch ihre pro-angiogenen, anti-apoptischen und immunmodulatorischen Effekte zur Progression verschiedener Tumore beitragen können, was die Sicherheit ADSC-basierter Therapien in Frage stellt. Mit Hinblick auf einen Einsatz von ADSCs im Hautbereich war es Ziel dieses Projektes, die Folgen einer parakrinen Interaktion zwischen ADSCs und verschiedenen Melanomzellen in einem *in vitro* Co-Kultur-Modell zu untersuchen.

Hierbei konnten zahlreiche potenziell tumorfördernde Effekte *in vitro* nachgewiesen werden, welche sich auf verschiedene Eigenschaften der Zellen auswirkten, beispielsweise konnte das Migrations- und Invasionsverhalten der meisten Melanomzellen unter Co-Kultur-Bedingungen mit ADSCs signifikant gesteigert werden. Daneben zeigte sich in der Analyse der Genexpression von ADSCs und Melanomzellen nach Co-Kultur eine erhöhte Expression diverser tumorfördernder Gene, wie z.B. von CXCL12, PTGS2, IL-6 und HGF. In diesem Zusammenhang konnte auch eine deutlich erhöhte Expression zahlreicher tumor-assoziiertes Proteine, wie z.B. VEGF, IL-8 und CCL2 sowie verschiedener Matrix-Metalloproteasen, insbesondere MMP-2, im konditionierten Medium nachgewiesen werden. Da die Übertragung von *in vitro* Ergebnissen auf die *in vivo* Situation jedoch nur unter Vorbehalt möglich ist, ist es umso wichtiger, mögliche Einflussfaktoren, wie z.B. die Effekte einer Langzeitkultivierung, zu minimieren. Aus diesem Grund lag die Neuheit dieser Studie darin, dass neben dem Verhalten der kommerziell erhältlichen Melanomzelllinien auch das Verhalten niedrig-passagierter Melanomzell-Primärkulturen analysiert wurde, da allgemein davon ausgegangen wird, dass diese das Verhalten des ursprünglichen Tumorzellkollektivs besser widerspiegeln.

Interessanterweise konnten insbesondere in diesen Zellen deutliche Veränderungen hinsichtlich der Protein- und Genexpression beobachten werden, was darauf hindeutet, dass möglicherweise passageabhängige Effekte das Verhalten der Melanomzellen beeinflusst haben könnten. Zudem weisen diese Ergebnisse auf ein potenziell erhöhtes onkologisches Risiko *in vivo* hin, sollte es zu einer Co-Lokalisation von ADSCs und Melanomzellen im Rahmen einer stammzellbasierten Hauttherapie kommen. Ebenso veranschaulichen die Ergebnisse die Komplexität der Kommunikation zwischen ADSCs und Tumorzellen, was weitere *in vivo* Untersuchungen in diesem Zusammenhang unabdingbar macht, bevor ADSCs im Rahmen der regenerativen Medizin oder gar zur Behandlung von Tumorerkrankungen routinemäßig eingesetzt werden können.