

Zusammenfassung

Tumorzellen sind seit langem dafür bekannt, dass sie hohe Konzentrationen von Stoffwechselprodukten, sogenannter Metaboliten, enthalten können. Diese Metaboliten beinhalten zum Beispiel Laktat und freie Fettsäuren (FFAs). Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass die Metaboliten wichtige Funktionen zur Förderung des Tumorwachstums, der Tumorentwicklung und bei der Entstehung von Metastasen erfüllen. Unter anderem stellen sie Energielieferanten und Zwischenprodukte für die Bildung von Zellbestandteilen dar. Sie können die Hauptakteure der Immunantwort hemmen und die Bildung neuer Blutgefäße sowie die Zellmigration fördern. Die Funktionen der Metaboliten als Signalmoleküle und als Liganden für ihre jeweiligen Rezeptoren sowie auch die nachgelagerten Signalkaskaden sind kaum untersucht. In ihrer Funktion als Liganden können die Metaboliten G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aktivieren. Diese Studie betrachtet insbesondere zwei Gruppen von GPCRs, die im Metabolismus von entscheidender Bedeutung sind: Hydroxycarboxylsäurerezeptoren (HCARs) und Rezeptoren für freie Fettsäuren (FFARs).

Die vorliegende Arbeit verfolgt die Hypothese, dass die autokrine oder parakrine Aktivierung metabolischer Rezeptoren durch die entsprechenden Metaboliten zu einer Modulation des Wachstums und der Entwicklung von Tumoren beitragen können. Unser Ziel war es, die Expression der metabolischen Rezeptoren in Tumor- und Tumorstromazellen zu analysieren und zu überprüfen, ob der Verlust eines der Rezeptoren Wachstum, Entwicklung und Metastasierung von Tumoren beeinflussen kann.

Unsere Ergebnisse zeigen die Expression von HCA1 in der cDNA von humanen Brusttumorproben sowie die Expression von FFA4 in Kolonkarzinomproben. Des Weiteren stellten wir die Expression von HCA1 in humanen Brustkrebszelllinien und die Expression von FFA4 in humanen Kolonkarzinomzelllinien fest. *In vivo* konnten wir die Expression von HCA2, FFA2 und FFA4 in tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) zeigen. Um den Einfluss des Verlustes eines der metabolischen Rezeptoren zu untersuchen, verwendeten wir ein syngenes Lewis lung cancer (LLC1) Tumormodell, ein Azoxymethan (AOM) – Dextransulfat (DSS) Kolonkarzinommodell und ein Mouse mammary tumor virus Polyoma Virus middle T antigen (MMTV-PyMT) Brusttumormodell. In HCA2-defizienten Tieren konnten wir in allen drei Modellen keine signifikante Veränderung gegenüber den Wildtypkontrollen beobachten. Gleichermäßen führte ein Knockout von FFA4 im LLC1-Modell und auch im AOM-DSS-Modell zu keiner signifikanten Veränderung. Zur Untersuchung der Auswirkungen eines Verlusts von HCA1 verwendeten wir das MMTV-PyMT-Modell und konnten ein leicht verbessertes Tumorwachstum feststellen. Das Fehlen von FFA2 hatte keinen Einfluss auf die Tumorentwicklung im LLC1-Modell, aber im AOM-DSS-Modell zeigte sich eine erhöhte Anzahl

Zusammenfassung zur Dissertation
“The role of metabolite receptors in tumor progression”

von Tumoren bei gleichbleibender Darmfläche, die von den Tumoren besiedelt war. Die eindrucklichsten Ergebnisse erzielten wir durch den Knockout von FFA2 im MMTV-PyMT-Modell. Wir wiesen nach, dass der Verlust von FFA2 zu einer signifikant kürzeren Tumorlatenz führt und das Tumorwachstum signifikant verbessert. Nichtsdestotrotz konnten wir keine Auswirkungen des Verlusts metabolischer Rezeptoren im LLC1- oder im MMTV-PyMT-Modell auf die Metastasierung in die Lunge beobachten.

Zusammengefasst beschreiben wir einen tumorprotektiven Effekt von FFA2 mit unklarem Einfluss auf die Metastasierung. Betrachtungen zu möglichen Mechanismen, wie kurzkettige Fettsäuren eine FFA2-medierte Signalkaskade auslösen könnten, zeigen potentielle Interventionspunkte für eine pharmakologische Therapie von Brusttumoren auf.