

Zusammenfassung

Das lymphatische System ist als eines der wichtigsten Metastasierungsrouten von Tumorzellen bekannt. Genaue molekulare Untersuchungen des Lymphsystems wurden erst kürzlich durch die Entdeckung spezifischer Marker ermöglicht. Einer dieser Marker stellt der Hyaluronsäure-Rezeptor LYVE-1 dar, dessen Einfluss auf Tumorprogression in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde. LYVE-1 ist ein Mitglied der Link-Proteinfamilie, dessen Expression hauptsächlich auf lymphatische Endothelzellen limitiert ist. Über seine Funktion ist bisher nichts genaues bekannt. Er weist einen hohen Grad an Homologie zum Hyaluronsäure-Rezeptor CD44 auf, für den verschiedene Einflüsse auf das Verhalten von Krebszellen beschrieben wurden. Eine besondere Rolle spielt dabei die proteolytisch abgetrennte Ektodomäne von CD44. Unter Verwendung neuer gegen LYVE-1 gerichteter Antikörper konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass auch LYVE-1 *in vivo* in einer transmembranen und einer löslichen Form vorkommt. In orthotopen Xenotransplantationsstudien mit humanen Brustkrebszellen wurde der Einfluss der löslichen Ektodomäne von LYVE-1 (sLYVE-1) auf die Progression von Tumoren untersucht. Dabei konnte, sowohl bei lokaler Überexpression von sLYVE-1 im Tumor, als auch unter systemischer Applikation rekombinanten sLYVE-1/Fc-Fusionsproteins, eine signifikante Verringerung des Tumorwachstums beobachtet werden. Als Mechanismus wird eine Störung der CD44-Hyaluronsäure-Interaktion der Tumorzellen durch sLYVE-1 vermutet, dessen Interaktion mit Hyaluronsäure und Heparan-Sulfat in Oberflächen-Plasmonresonanz-Messungen gezeigt werden konnte.

Um diesen inhibitorischen Einfluss weitergehend untersuchen zu können, wurde eine transgene Mauslinie für Tumorstudien von LYVE-1 bei Hautkrebs erstellt und charakterisiert. Die Mäuse weisen eine starke Expression von sLYVE-1 in den basalen Keratinozyten der Epidermis auf, bei ansonsten unveränderter Morphologie der Haut. Durch Kreuzung mit HPV8 Mäusen, in denen es zur spontanen Ausbildung nichtmelanomer Hauttumore kommt, oder über klassische zwei-Schritt-Karzinogenese ist es möglich, die Rolle von LYVE-1 in der Modulation der Tumorentwicklung weiter zu untersuchen.