

Myeloid-derived suppressor cells – myeloide Zellen als Angriffspunkt Oligonukleotid-basierter Tumorthherapie

HINTERGRUND: Bestehende Immuntherapien versagen leider noch häufig einen ausreichenden Grad an Remission bei der Behandlung solider Tumoren zu erzielen, da Tumoren ihre aktive Abstoßung durch das Immunsystem verhindern. Eine evidente Rolle bei dieser Immunevasion spielen neben den bereits gut untersuchten regulatorischen T-Zellen (TRegs) auch die Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). MDSCs sind eine heterogene Population myeloider Vorläuferzellen, welche in der Lage sind, eine effektive T-Zell-Antwort im tumortragenden Organismus zu unterdrücken.

ZIELSETZUNG: Ziel meiner Doktorarbeit war es herauszufinden, ob die nachgewiesene Hemmaktivität von MDSCs durch die Therapie mit therapeutischen Oligonukleotiden aufgehoben werden kann, um so die Immuntherapie solider Tumoren zu verbessern.

METHODEN: Mittels Immunfluoreszenz und FACS-Analyse wurden MDSCs und deren Unterpopulationen in verschiedenen Maus-Tumor-Modellen charakterisiert. Durch ein magnetisches Aufreinigungsverfahren (MACS) konnten MDSCs aus der Milz isoliert, und im weiteren Verlauf funktionell durch die Hemmung der Lymphozytenproliferation und deren Cytokinausschüttung (ELISA) untersucht werden. Weitere Analysemethoden waren qRT-PCR und Western-Blot (Quantifizierung von mRNA und Proteinen).

ERGEBNISSE: Wir konnten zeigen, dass eine Oligonukleotid-basierte Tumorthherapie *in vivo* sowohl zu einer signifikanten Tumorreduktion, als auch zu einer signifikanten Abnahme der MDSC-vermittelten Hemmaktivität führt, einhergehend mit einer verringerten Anzahl von MDSCs im tumortragenden Organismus.

RAHMENBEDINGUNGEN: Neben der exzellenten Betreuung zeichnet sich diese Arbeitsgruppe durch eine sehr angenehme und professionelle Arbeitsatmosphäre aus. Hinzu kommen verschiedene Förderprogramme, in die jeder Doktorand integriert wird und durch die man interessante Einblicke in andere Forschungsbereiche und Kontakt zu nicht-medizinischen Naturwissenschaftlern erhält. Der zeitliche Aufwand solch einer experimentellen Arbeit (Freisemester inkl. Semesterferien) ist allerdings nicht zu unterschätzen. Durch wöchentliche Laborbesprechungen und Projektvorstellungen lernt man schnell sich auf die englische Sprache in der Wissenschaft einzustellen und man hat jederzeit die Möglichkeit Probleme auch arbeitsgruppenextern konstruktiv zu diskutieren. Summa summarum kann ich eine Doktorarbeit in der klinischen Pharmakologie nur weiterempfehlen.