

## **Tumor assoziierte Makrophagen (TAM) sind überwiegend M2-differenziert und fördern das Tumorwachstum im murinen Pankreaskarzinommodell**

**Christoph Jacobi, Swantje Hagemann, Carolin Sander, Dung Nguyen Trung, Christine Hackbarth, Frank-Ulrich Weiss, Claus-Dieter Heidecke, Lars Ivo Partecke, Wolfram von Bernstorff**

**Hintergrund:** Makrophagen können das Tumorwachstum von Pankreaskarzinomen signifikant fördern. Zum besseren Verständnis der Wechselwirkungen ist die Subpopulationsanalyse der M1- (klassisch-aktiviert), M2- (alternativ-aktiviert) sowie die Analyse der Tumor-assoziierten Makrophagen erforderlich.

**Methoden:** Murine Knochenmarksstammzellen wurden *in vitro* in M1 mit LPS + IFN $\gamma$ , in M2 mit IL-4 + IL-13 und in TAM mit Tumorzellüberstand differenziert und bezüglich Argininstoffwechsel (iNOS/Arginase), Zytokinsynthese und Wirkung auf das Tumorzellwachstum analysiert. Das Zytokinmuster der Tumorzellen wurde bestimmt. Die Kulturen wurden unter Standardbedingungen sowie hypoxischen Bedingungen kultiviert. In murinen Pankreaskarzinomen wurden M1- und M2-Makrophagen mittels F4/80-iNOS/-Arginase-Färbung dargestellt.

**Ergebnisse:** M1-Makrophagen exprimierten vornehmlich iNOS (2,52 $\mu$ g/ml Nitrit); M2-Makrophagen kein iNOS, aber Arginase (10,6 U/l). TAM ähnelten M2-Makrophagen (kein iNOS, 6,25U/l Arginase). Die Zytokinsynthese bestätigte dies: M1: TNF- $\alpha$  (1245 pg/ml), TGF- $\beta$  (555,5 pg/ml); M2 und TAM: TNF- $\alpha$  (16,7 pg/ml + 5,6 pg/ml), TGF- $\beta$  (793,0 pg/ml + 1452,0pg/ml). M2- und TAM-Überstand induzierte signifikant das Tumorzellwachstum ( $p=0,0054$  +  $p=0,0142$ ) gegenüber der Kontrollgruppe; M1-Überstand zeigte keinen Effekt. Die Tumorzellüberstände zeigten unter Normoxie erhöhte Werte für MCP-1, TARC und GM-CSF bei erniedrigtem VEGF, unter Hypoxie waren die entsprechenden Ergebnisse reziprok,  $p<0,005$ . Im Tumorzelllysate waren IL-4 (13,8pg/ml) und IL-10 (24,8pg/ml) nachweisbar. *In vivo* lag bei >80% der TAM im Tumorstroma ein M2-Phänotyp vor, die M1-Makrophagen gruppieren sich um Tumorgefäße und an der Invasionsfront.

**Diskussion:** Die Verteilung und Differenzierung der TAM im murinen Pankreaskarzinommodell könnte durch das unterschiedliche Zytokinmilieu der verschiedenen Tumorareale erklärt werden. Dabei scheinen die M2-differenzierten Makrophagen das Tumorwachstum zu stimulieren.