

Exosomen

Dr. Jörn Schnepel, Dr. Ulrich Kübler, Dr. Kübler GmbH 20.11.2008

Exosomen sind kleine Vesikel (30-100 nm), welche von einer Vielzahl von Zellen sezerniert werden. Sie entstehen intrazellulär durch Endozytose, d.h. ein Segment der Zellmembran wölbt sich aufgrund definierter Reize ins Zellinnere und wird dort quasi abgeschnürt. Das so entstandene Endosom wird in weitere kleine Vesikel aufgespaltet, deren Inhalt (mRNA, miRNA, siRNA, DNA, Proteine, Cytokine, etc.) stark variieren kann. Werden diese Vesikel über die Zellmembran in den Extrazellulärraum freigesetzt, spricht man von Exosomen.¹⁻²

Zunächst wurde angenommen, dass es sich bei den Exosomen um eine Art natürliche Müllabfuhr der Zelle handelt. Nicht mehr benötigte Moleküle können auf diesem Wege aus der Zelle ausgeschleust werden. Mittlerweile erkennt man aber zunehmend eine viel wichtigere Aufgabe dieser Mikrovesikel, die der Kommunikation.³⁻⁴

Gerade im Hinblick auf die relativ neu entdeckte Rolle der Exon-DNA und der daraus resultierenden enormen regulatorischen Fähigkeiten von kleinen RNA-Molekülen (miRNA, siRNA, etc.) wird auch der außerordentliche Funktionsumfang der Exosomen immer deutlicher. Sie können zelluläre Signale oder komplexe Informationsstrukturen aufnehmen und über den extrazellulären Raum in benachbarte Zellen einschleusen. Sie helfen also beim Transport von Kommunikationsmolekülen. Auf diese Art und Weise ist eine Zelle in der Lage mit seiner Umgebung zu kommunizieren und diese zu beeinflussen.⁵

Rolle in physiologischen Prozessen

Die biologische Funktion von Exosomen ist stark abhängig von der Zellart, welche diese Vesikel sezerniert. Sie kann jedoch in zwei Hauptkategorien unterteilt werden. Die erste ist die schon länger bekannte Rolle als zelluläre Müllabfuhr. Dabei werden obsolete Proteine von Wachstums- und Differenzierungsprozessen exosomal verpackt und aus der Zelle ausgeschleust. Die zweite wichtige Funktion von Exosomen ist die der interzellulären Kommunikation mittels Übertragung von Signalmolekülen. Diese Signalmoleküle können von jeder Signalebene, sprich DNA, RNA oder Protein, stammen.

Am meisten untersucht ist dabei die Rolle der Exosomen bei der Modulation der Immunantwort. Und dort sowohl bei der Stimulierung als auch bei der Suppression. Aber auch andere komplexe Funktionen, wie z.B. die Steuerung der Differenzierung ganzer Zellverbände oder Gewebe, der Proliferation, der Migration und der Apoptose sind bekannt.⁶⁻⁷

Rolle in pathologischen Prozessen

Die gleichen Regulationsmechanismen wie bei den physiologischen Prozessen greifen natürlich auch bei pathologischen Vorgängen. So können beispielsweise Tumorzellen ihre Umgebung dahingehend beeinflussen, dass ihr Überleben und ein ungehindertes Wachstum möglich wird. Durch Exosomen übertragende Signale können zum einen für eine Abschwächung der Immunantwort sorgen, sie dienen dann der Tarnung der Tumorzelle. Zum

anderen können benachbarte Zellen ebenfalls zu unkontrolliertem Wachstum angeregt werden und auf diese Weise die Proliferation eines Tumors oder einer Metastase fördern. Dies geschieht durch Ausschüttung von angiogenetischen Faktoren, Proteasen und wachstumsfördernden genetischen Signalmolekülen.

Durch bioptische oder chirurgische Maßnahmen werden also nicht nur die Tumorzellen selbst, sondern auch Exosomen dieser Tumorzellen vermehrt in Blutbahn und umliegendes Gewebe freigesetzt.

Exosomen aus Tumorzellen oder zirkulierenden Tumor-Stammzellen bieten jedoch auch eine therapeutische Möglichkeit. Exosomales Tumorzellmaterial kann zusammen mit MHC-Klasse Molekül exprimierenden Zellen eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem haben und so durchaus zu Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen beitragen.⁸

Rolle in der in vitro-Zellkultur

Dieser Vorteil wird auch bei der kombinierten Immuntherapie ausgenutzt. Bei der teilweisen Co-Kultivierung von aus der Blutbahn apheretisch gewonnenen Tumor-Stammzellen mit Killerzellen und Dendritischen Zellen kommt es zu einer Reifung der Immunzellen. Sie kommen während der Kultivierung mit den Exosomen der Tumorzellen, also mit Strukturen, welche die Tumorzelle identifiziert, in Kontakt und „erlernen“ so die Fähigkeit diese *in vivo* wieder zu erkennen und zu attackieren. Als Verstärkung dieser Immunantwort können aus Tumorzellen oder aus Exosomen der Tumorzellen gewonnene Heat-Shock-Proteine (HSP) eingesetzt werden.⁹

1. Stoorvogel, W., Kleijmeer, M. J., Geuze, H. J., Raposo, G. (2002) The biogenesis and functions of exosomes. *Traffic* 3, 321–330.
2. Thery, C., Zitvogel, L., Amigorena, S. (2002) Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 569–579.
3. Johnstone, R.M., Mathew, A., Mason, A.B., Teng, K. (1991) Exosome formation during maturation of mammalian and avian reticulocytes: evidence that exosome release is a major route for externalization of obsolete membrane proteins. *J. Cell. Physiol.* 147: 27–36.
4. Fevrier, B., Raposo, G., (2004) Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 16: 415–21.
5. Mattick, J.S. (2008) Ein neues Verständnis des humanen Genoms. *Labor&More* 05.08, 6-9.
6. Mack, M., Kleinschmidt, A., Bruhl, H., Klier, C., Nelson, P.J., Cihak, J., Plachy, J., Stangassinger, M., Erfle, V., Schlondorff, D. (2000) Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nat. Med.* 6: 769–75.
7. Skokos, D., Botros, H.G., Demeure, C., Morin, J., Peronet, R., Birkenmeier, G., Boudaly, S., Mecheri, S. (2003) Mast cell derived exosomes induce phenotypic and functional maturation of dendritic cells and elicit specific immune responses in vivo. *J. Immunol.* 170: 3037–45.
8. Kübler, U. (2008) The role of exosomes in tumor growth and metastasis, unpublished.
9. Schnepel, J. (2008) Influence of exosomes on immuno cell culture, unpublished.