



Christiane Licht, \*1991

Universitätsklinikum Münster,  
Münster

Eingang der Arbeit:  
Dezember 2013

Zur Veröffentlichung angenommen:  
Februar 2014

## Sonne tanken ohne Risiko

### Der Einfluss von spezifischen Monocarboxylattransportern auf die Melanomzellmotilität

Im Jahr 2008 erkrankten in Deutschland etwa 18.000 Menschen an Hautkrebs. Die Entstehung dieser Krankheit ist ein vielschichtiger Vorgang, bei dem längst noch nicht alle Zwischenschritte und Einzelkomponenten bekannt sind. In dieser Arbeit wurden spezifische Rezeptoren auf Hautkrebszellen untersucht. Durch deren Blockieren konnte die Metastasierungsrate verringert werden.

#### 1 Einleitung

Alle sieben Jahre sind wir zellbiologisch ein neuer Mensch. Pro Sekunde baut der menschliche Körper ungefähr 40 Millionen Zellen ab und ersetzt sie durch neue Zellen. Alle zehn Jahre wird unser Skelett durch neue Zellen ersetzt, alle zwei Jahre die Leber und unsere Haut erneuert sich sogar alle zwei Wochen [12]. Jeder Schritt der Zellteilung unterliegt dabei der Kontrolle durch unseren Organismus.

Die gesunden Zellen unseres Körpers regenerieren sich nur in dem Maß, indem es für den Körper sinnvoll ist. Sind Zellteilung und Zellwachstum fehlgesteuert, entsteht Krebs. Krebszellen teilen sich unbegrenzt [2]. Sie wuchern und können zu bösartigen Geschwülsten (Tumore) heranwachsen. Es ist möglich, dass einzelne Tumorzellen

dann durch die Lymph- und Blutbahnen im menschlichen Körper in andere Körperteile verschleppt werden. Dort können sie Tochtergeschwülste, die sogenannten Metastasen, bilden [4]. Es ist bekannt, dass eine Alkalinisierung von Zellen, also ein erhöhter pH-Wert in den Zellen, zu einer Erhöhung des Risikos der Umwandlung in Tumorzellen und zur Erhöhung der Metastasenbildung führt [15]. Das Ziel meiner Arbeit war es, eine Ursache für diese rasche Metastasenbildung von Hautkrebszellen zu finden.

Zur Steuerung und Einstellung ihres pH-Wertes sind in den Zellen bestimmte Proteine und Proteinkomplexe vorhanden. Als Transporter bringen diese Proteinstrukturen Stoffe, die den pH-Wert beeinflussen, in die Zelle hinein bzw. aus der Zelle heraus. In der

Arbeit wurden zwei Typen von Transportern für Monocarboxylate näher untersucht. Zunächst wurde die Existenz dieser Transporter in den Hautkrebszellen nachgewiesen. Anschließend erfolgte die spezifische Lokalisation der Transporter mittels einer Fluoreszenzfärbung in den Zellen. Mit Hilfe der Videomikroskopie wurde die Motilität der Hautkrebszellen als ein Anhaltspunkt für das Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit von der Aktivität der lokalisierten Transporter untersucht.

Auf Grund der experimentell ermittelten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnten neue Ansätze zur Therapie des Hautkrebs' entwickelt werden. Neue Medikamente, die die untersuchten Transporter blockieren, könnten zu einer Verringerung der Metastasierungsrate führen. Damit wäre es möglich,

die momentan existierenden Chemo- und Bestrahlungstherapien um eine speziell auf die Zellen ausgerichtete neue Therapiemöglichkeit zu ergänzen und den fortgeschrittenen Hautkrebs in naher Zukunft sogar vollständig heilen zu können.

## 2 Entstehung von Metastasen

Die Ausbreitung von Krebszellen im Körper (Prozess der Metastasenbildung) ist die Haupttodesursache bei einer Krebserkrankung. Von besonderer Wichtigkeit beim Prozess der Metastasierung ist die Adhäsions- und Migrationsfähigkeit der Hautkrebszelle. Unter Adhäsion versteht man in der Zellbiologie das Anheftungsverhalten der Zellen an die Gefäßwand. Damit die Tumorzelle zur Metastasenbildung aus dem Blut- und Lymphfluss in das Zielgewebe eindringen kann, muss sie sich an die Blut- oder Lymphgefäßwand des Zielgewebes anheften. Hierbei verändert sich die Zellform. Im Blut- oder Lymphstrom liegt die Zelle kugelförmig vor. Haftet die Zelle an der Gefäßwand des Zielgewebes an, vergrößert sie ihre Fläche und flacht ab. Es bilden sich Scheinfüßchen aus, sogenannte Pseudopodien [16].

Mit Hilfe der Pseudopodien führen die Zellen eine aktive Bewegung aus, die sogenannte Zellmigration, und können damit aus dem Blut- oder Lymphgefäß in das Zielgewebe eindringen (siehe Abb. 1).

Eine Ursache der ungewöhnlichen Beweglichkeit der Hautkrebszellen wird in bestimmten Veränderungen im Stoffwechsel der Zellen vermutet. Durch das Herausschleusen von  $H^+$ -Ionen kommt es zu einer Erniedrigung des extrazellulären  $pH_c$ -Wertes. Dadurch wird zugleich eine Erhöhung des intrazellulären  $pH_i$ -Wertes erzeugt. Dies sorgt unter anderem auf Grund der pH-Wert-abhängigen Matrixmetalloproteasen für eine bessere Beweglichkeit und führt zu einer Erhöhung der Metastasierungsrate der Hautkrebszellen [13], [17].

In dieser Arbeit wurde das besondere Augenmerk auf die Monocarboxylattransporter (MCT) gelegt. Als pH-Wert-regulierende  $H^+$ -Ionen-Transporter könnten sie besonderen Einfluss auf

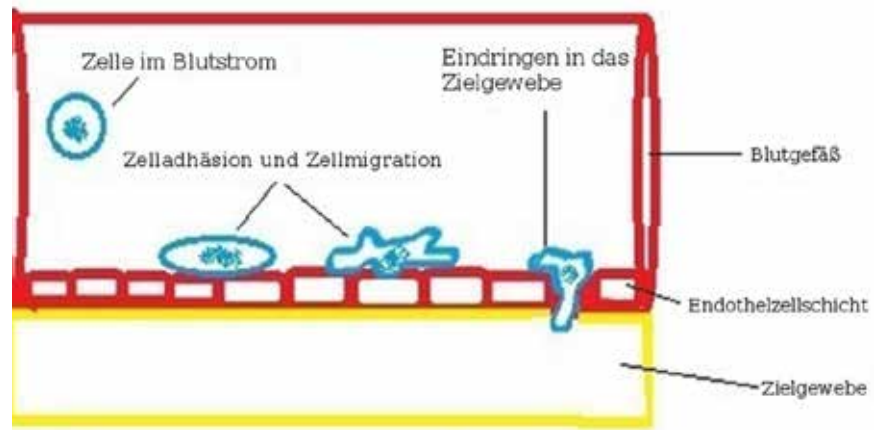


Abb.1: Schema der Zelladhäsion und Zellmigration einer Hautkrebszelle.

die Beweglichkeit und das Metastasierungsverhalten der Hautkrebszellen haben.

## 3 Monocarboxylattransporter (MCT)

Als MCT bezeichnet man Proteinstrukturen, die in den Zellmembranen von Wirbeltieren vorkommen. Bisher konnten 14 verschiedene Typen von MCT in menschlichen Zellen identifiziert werden. Wie der Name schon sagt, haben sie die Aufgabe, die Monocarboxylate in die Zelle hinein oder aus der Zelle hinaus zu bringen. Monocarboxylate sind chemische Verbindungen, die nur eine Carboxygruppe ( $-COOH$ ) vorweisen [9].

Die Hautkrebszellen gewinnen ihre Energie, die sie für weitere Zellteilungen nutzen können, unter anderem aus dem Prozess der anaeroben Glykolyse. Hierbei wird Glucose unter Freisetzung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) zu Laktat abgebaut. Durch eine kontinuierliche Energiegewinnung kommt es in der Zelle zu einer Anreicherung von Monocarboxylaten, wie beispielsweise Laktat [6]. Eine Anreicherung von Laktat senkt den intrazellulären  $pH_i$ -Wert stark und kann sogar zum Erliegen der anaeroben Glykolyse und damit der ATP-Produktion führen [3]. Um nun aber die Energiegewinnung durch die anaerobe Glykolyse aufrecht erhalten zu können, einen übersäuerungsbedingten Zelltod zu verhindern und der rapide ansteigenden Laktatkonzentration entgegen zu wirken, muss das überschüssige Laktat aus den Zellen hinaus transportiert werden [1].

Dieser Prozess wird mit Hilfe der MCT bewerkstelligt. Die Isoformen MCT 1,

MCT 2, MCT 3 und MCT 4 sind für den  $H^+$ -Transport durch die Zellmembran verantwortlich. So transportiert MCT 2 beispielsweise Monocarboxylate im Symport mit  $H^+$ -Ionen in die Zelle hinein [8], [14].

## 4 Nachweis von MCT auf Hautkrebszellen

Bei den Untersuchungen wurde mit den Hautkrebszellen der Zelllinie MV3 gearbeitet. An dieser Hautkrebszelllinie wurden die MCT bisher noch nicht untersucht. Falls die MV3-Zellen einen bestimmten MCT-Typ haben, muss dieser durch die DNA codiert sein. Mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) und der anschließenden Agarosegelelektrophorese wurden erstmalig MCT-Isoformen in MV3-Zellen nachgewiesen. Es wurden die beiden MCT-Typen MCT 2 und MCT 8 gefunden.

Bei der PCR werden spezifische DNA-Sequenzen vervielfältigt. Anhand dieser DNA-Replikation können kurze, genau definierte Teile der zu untersuchenden MCT-DNA-Sequenzen kopiert werden (siehe Abb. 2 Seite 46). Hierfür wird die DNA der MV3-Zellen als Vorlage benötigt. Ebenfalls braucht man zwei verschiedene Primer. Die Primersequenzen werden dabei so gewählt, dass sie komplementär (passgleich) zur zu vervielfältigenden MCT-Typ-DNA sind. Die beiden Primer schließen dabei die gewünschte MCT-DNA-Sequenz zwischen sich ein. Zusätzlich wird eine hitzestabile Taq-Polymerase verwendet. Dies ist ein Enzym, welches passende Desoxyribonucleosidtriphosphate (dNTP's) an die Primer ansetzt und somit den Abschnitt zwischen den Primern auffüllt. Zuerst wird die MV3-Zell-DNA bei ungefähr 95 °C denaturiert.

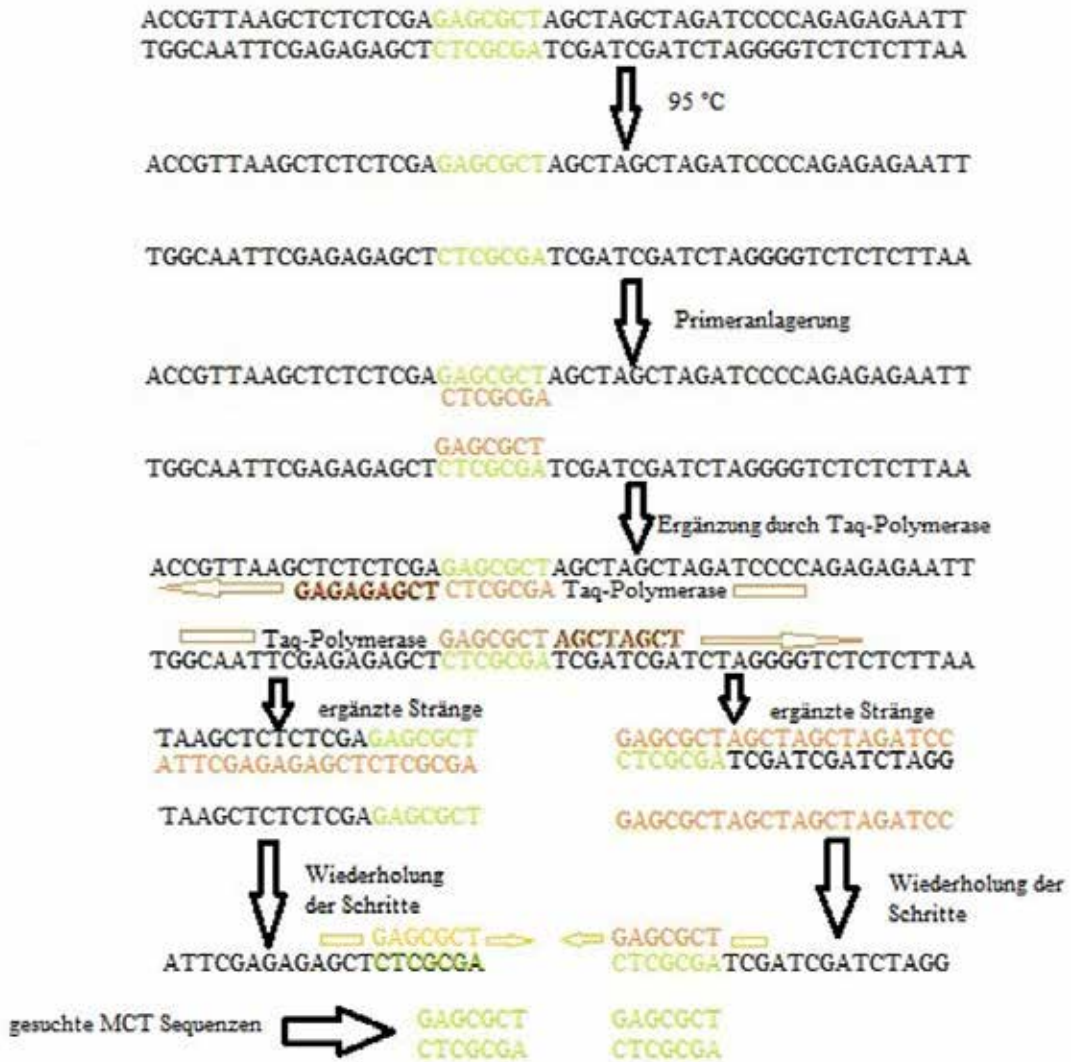


Abb. 2: PCR im Schema.

So werden die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen Desoxyribonukleotiden aufgetrennt. Es liegen nun Einzelstränge vor. Im zweiten Schritt kommt es zur Anlagerung der Primer. Jeder der beiden Primer lagert sich an den passenden komplementären Bereich seines Einzelstrangs an. Als dritter und letzter Einzelschritt folgt die DNA-Synthese [7]. Durch die Primerverlängerung entstehen wieder neue Teil-DNA-Stränge. Durch die 20 bis 40 fache Wiederholung dieser Einzelschritte vervielfältigt sich die gewünschte MCT-Sequenz also um den Faktor  $2^{20}$  bis  $2^{40}$ .

Sind die gesuchten MCT-Typen auf der MV3-Zell-DNA codiert, bindet der spezifische MCT-Typ-Primer an sie. Die MCT-Sequenzen werden verdoppelt. Sind die MCT-Typen nicht



Abb. 3: Agarosegel, Nachweis von MCT 2 und MCT 8 in MV3-WT-Zellen.

codiert, bindet der Primer nicht und es findet keine Vervielfältigung der MCT-Sequenzen statt. Um herauszufinden,

welche MCT-Sequenzen von den Zellen codiert und bei der PCR damit repliziert wurden, erfolgte eine Agarose-

gelelektrophorese. Hierbei macht man sich das Prinzip der Wanderung geladener Teilchen im elektrischen Feld zu Nutze [15]. Die für MCT codierenden Genabschnitte haben eine gewisse Länge (Nukleotidanzahl). Sind diese Abschnitte auf der DNA der MV3-Zellen vorhanden, werden sie mit Hilfe der Primer in der PCR mit derselben Länge vervielfältigt.

Bei der Gelelektrophorese laufen die vervielfältigten PCR-Produkte durch das Gel. Die MCT-DNA-Sequenzen bleiben in den Poren hängen und reichern sich spezifisch an einer Stelle an, wodurch Banden bei bestimmten Basenpaarlängen sichtbar werden. Wenn die sichtbaren Banden bei den zu erwartenden Längen liegen, ist dies ein Nachweis für das Vorhandensein der MCT codierenden Abschnitte in der DNA. Als Standard lässt man immer eine Mischung aus DNA-Fragmenten mit bekannter Sequenzlänge (Ladder – LD) mitlaufen. Durch einen Vergleich der Standard- und Probenlaufstrecke können DNA-Sequenzen mit unbekannter Länge bestimmt werden [7], [15].

In den Versuchen zeigte sich, dass die Banden der MCT 2- und der MCT 8-PCR-Produkte bei den zu erwartenden Basenpaarlängen (bp) deutlich zu sehen sind. Der MCT 2 kommt bei 325 bp zum Vorschein. Der MCT 8 ist bei 248 bp deutlich zu erkennen (siehe Abb. 3).

## 5 Immunfluoreszenz

Zur Bestätigung der Ergebnisse der Gelelektrophorese wurden immunhistochemische Versuche durchgeführt. Hierbei wird die Expression von MCT 2 und MCT 8 in den Zellen direkt sichtbar gemacht. Das Ziel dieses Ansatzes besteht darin, die beiden gefundenen Transporter spezifisch mit Antikörpern nachzuweisen und sie somit zu lokalisieren. Ein Antikörper (AK) ist ein globuläres Protein (Immunglobulin), welches aus kurzen L-Ketten (light chains) und langen H-Ketten (heavy chains) besteht. Durch Disulfidbrücken sind diese beiden Kettenformen miteinander verbunden. Die N-terminalen Enden des Proteins können an bestimmten Strukturen (Antigenen) binden. Diese Spezifität und Sensitivi-

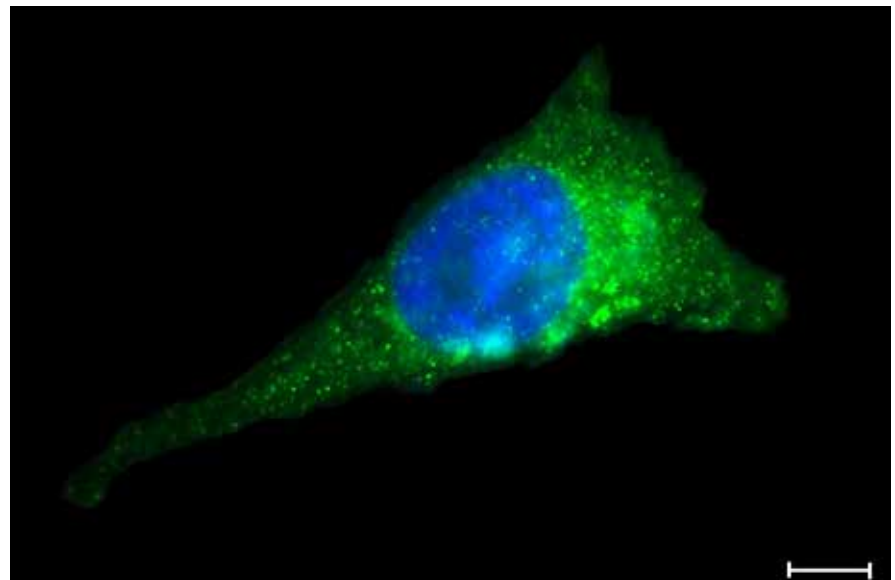


Abb. 4: Fluoreszenzversuche am Epifluoreszenzmikroskop. Gleichmäßige Verteilung des MCT 8 über die gesamte Zelle: 1. AK: 1:50, 2. AK: 1:500, Belichtung: 20 s; weißer Referenzbalken entspricht 5µm.

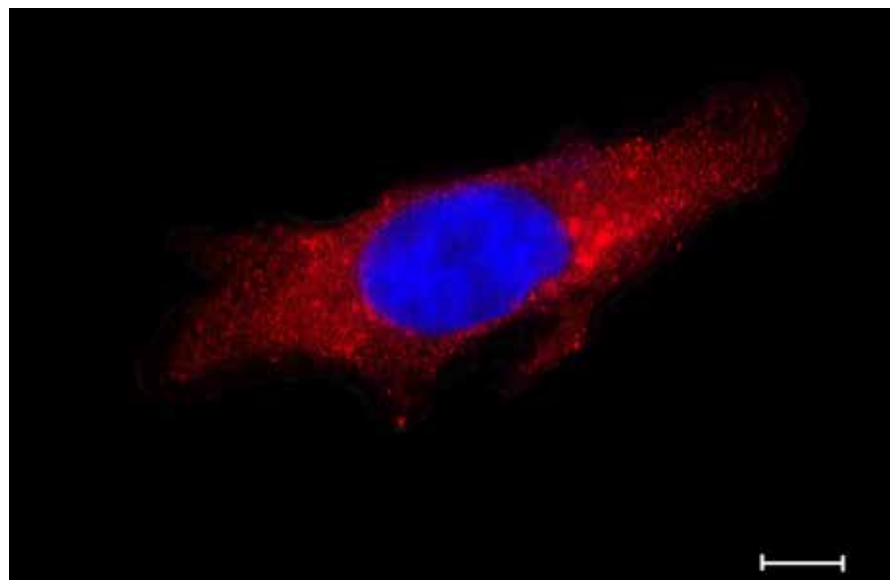


Abb. 5: Fluoreszenzversuch am Epifluoreszenzmikroskop, gleichmäßige Verteilung des MCT 2 über die gesamte Zelle: 1. AK: 1:50, 2. AK: 1:4000, Belichtung: 5 s; weißer Balken entspricht 5µm.

tät der Antikörper macht man sich bei der Immunofluoreszenz zunutze. Man verwendet hierfür zwei unterschiedliche Antikörper. Der Erstantikörper ist gegen einen Abschnitt der gesuchten MCT gerichtet und bindet nach Zugabe zur Zelle an diesen MCT-Abschnitt. Dann wird ein Zweitantikörper hinzu gegeben, der gegen den konstanten Teil des Erstantikörpers gerichtet ist. Der Zweitantikörper ist mit einem fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt, welchen man unter dem Mikroskop sehen kann. Durch die Bindung des Erstantikörpers werden die MCT markiert und leuchten anschließend durch das Anregen des fluoreszierenden Farbstoffs des

Zweitantikörpers unter dem Mikroskop auf. So kann man die MCT oder Teile der MCT sichtbar machen und sie damit an der Zelloberfläche oder in der Zelle lokalisieren [15].

Nach den Einzelfärbungen erfolgt zur besseren Abgrenzung der markierten MCT eine DAPI-Färbung (4'-6-diamidino-2-phenylindole). Dieser Farbstoff bindet an der DNA. Er wird mit Hilfe von UV-Licht angeregt und emittiert blaues Licht. Man kann damit die Zellkerne sehr gut darstellen.

In allen durchgeführten Versuchen sind deutlich kleine leuchtende Punkte

zu erkennen (siehe Abb. 4 Seite 47). Sie sind gleichmäßig über die gesamte Zelle verteilt. An den Zellausläufern sind die dargestellten MCT 8 ebenfalls gut erkennbar. Die Dichte nimmt in den Pseudopodien ab. Es fällt auf, dass die fluoreszierenden Punkte stark hervortreten.

Für die Negativkontrollen der MCT 8-Fluoreszenzfärbungen wurden die Zellen nur mit den Zweitantikörpern behandelt. So sollte ein generelles Binden der Zweitantikörper an die Zellkompartimente überprüft werden und damit das gefundene Ergebnis bestätigt werden. Bei allen Fluoreszenzbildern wurde die Negativkontrolle erfolgreich durchgeführt. Es waren auf diesen Bildern keine Fluoreszenzen zu erkennen. Die beste immunhistochemische Färbung der MCT 2 ist in Abb. 5 (Seite 47) zu sehen. Im Bild zeigt sich wieder, dass der MCT 2 über die gesamte Zelle verteilt ist. MCTs sind auch an den Zellgrenzen und Pseudopodien bis in die Spitzen hinein zu finden.

Anders als bei MCT 8 findet sich hier eine leichte Abnahme der dichten Verteilung der MCT 2 in der Region um den Zellkern. In allen durchgeführten Versuchen sind deutlich kleinere Fluoreszenzpartikel zu erkennen.

Die Fluoreszenz nimmt in den Pseudopodien weder zu noch ab. Eine deutliche Anreicherung des MCT 2 in den Zellausläufern konnte hier nicht gezeigt werden. Deutlich verdichtete Fluoreszenzen sind auf der Zelle ebenfalls nicht zu erkennen.

Bei allen Fluoreszenzbildern wurde die Negativkontrolle erfolgreich durchgeführt. Es waren auf diesen Bildern keine Fluoreszenzmarkierungen zu erkennen. Alle durchgeführten Fluoreszenzfärbungen haben ergeben, dass die Monocarboxylattransporter MCT 2 und MCT 8 in MV3-Zellen vorhanden sind.

Durch die in den Fluoreszenzversuchen gezeigte spezielle Verteilung des MCT 2 und MCT 8 in der Zelle lässt sich auf eine wichtige Funktion dieser in MV3-Zellen, möglicherweise auch für deren Motilität, schließen.

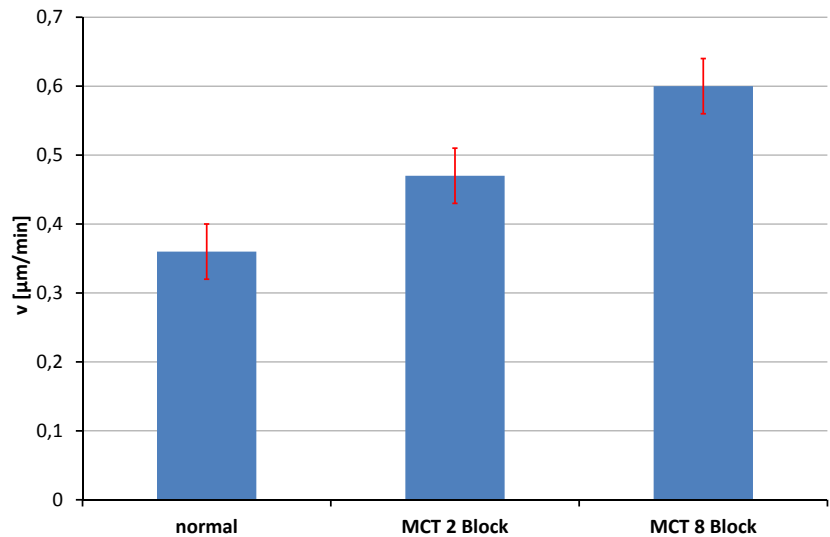


Abb. 6: Migrationsgeschwindigkeiten mit Standardabweichung.

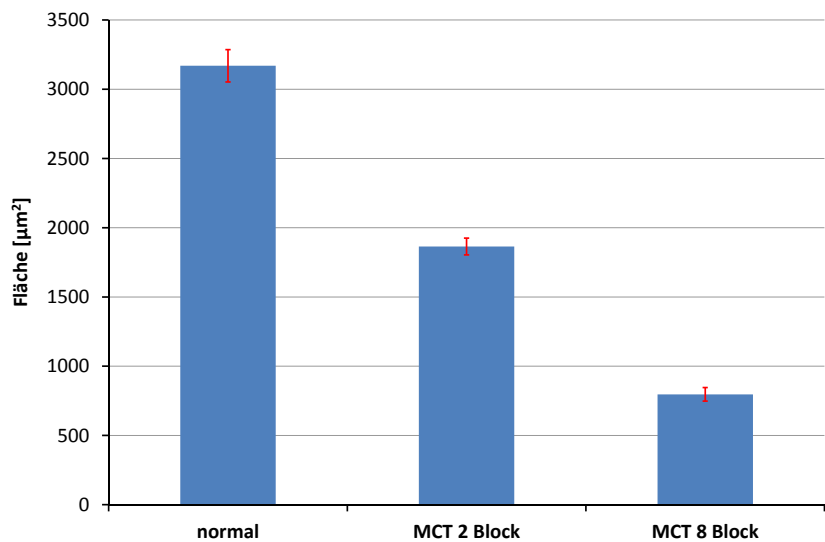


Abb. 7: Zellfläche mit Standardabweichung.

## 6 Videomikroskopie

Zur Darstellung der spezifischen Zellbewegung der MV3-Zellen und einem möglichen Zusammenhang mit der Aktivität von MCT 2 und MCT 8 wurden Videomikroskopieversuche mit RPMI durchgeführt. Die Abkürzung RPMI steht für das Roswell Park Memorial Institut, an dem dieses Zellkulturmedium für humane und tierische Zellen entwickelt wurde [18].

Zur Darstellung und Vermessung von Zellmorphologie und Zellmigration der Hautkrebszellen wurden mit Hilfe von speziellen Mikroskopen Videoaufnahmen angefertigt. Hierbei wurden die Migrationsgeschwindigkeit, die Zellfläche und die Bewegung zweidimensional

in Richtung der x- und y-Achse gemessen. Zunächst wurden Kontrollversuche durchgeführt und die im Durchschnitt von einer MV3-Zelle zurückgelegte Laufstrecke und ihre Zellfläche analysiert. Anschließend erfolgte die Zugabe des spezifischen Blockstoffes für MCT 8 und MCT 2 und die erneute Laufstrecken- und Zellflächenmessung.

Bei einem  $\text{pH}_c$ -Wert von 7,0 migrieren die MV3-Zellen auf einer Kollagen I Matrix mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von  $0,36 \pm 0,04 \mu\text{m}/\text{min}$ . Dieser  $\text{pH}_c$ -Wert stellt ein Optimum dar, bei dem die Zellen eine maximale Geschwindigkeit erreichen. Bei Blockade des MCT 2 zeigten die Zellen eine höhere Geschwindigkeit

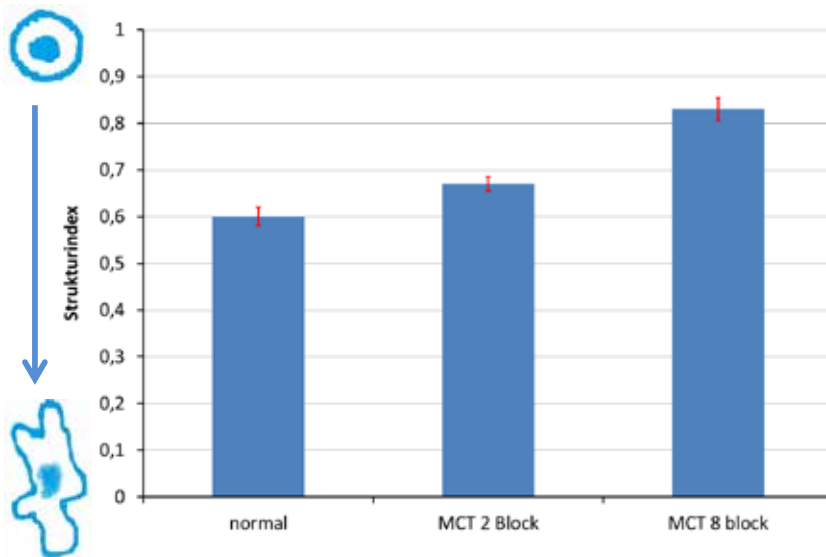


Abb. 8: Strukturindizes mit Standardabweichung.

von  $0,47 \pm 0,04 \mu\text{m}/\text{min}$ . Die Zellen, deren MCT 8 blockiert worden war, zeigten sogar eine noch stärker erhöhte Geschwindigkeit von  $0,6 \pm 0,03 \mu\text{m}/\text{min}$  (siehe Abb. 6). Beide Migrationsgeschwindigkeiten unterscheiden sich signifikant von der der unbehandelten Zellen. Durch das Blockieren der Transporter MCT 2 und 8 wird die Geschwindigkeit der Zellmigration gesteigert. Dies ist ein Beleg für die Abhängigkeit der Zellmigration der MV3-Zellen von der Aktivität der MCT 2 und MCT 8.

Bei der Untersuchung der Flächenausbildung der MV3-Zellen lassen sich deutliche Unterschiede zwischen den mit Inhibitoren behandelten und den unbehandelten Zellen erkennen (siehe Abb. 7). Die ausgebildete Fläche der MV3-Zellen beträgt im Mittel  $3170 \pm 377 \mu\text{m}^2$ . Durch das Blockieren des MCT 2 ist eine deutliche Verkleinerung der Zellfläche zu beobachten. Der Mittelwert beträgt hierbei nur noch  $1864 \pm 170 \mu\text{m}^2$ . Durch die Blockierung des MCT 8 zeigt sich sogar eine Verkleinerung der Zellfläche auf etwa 25 % der normalen Zellfläche. Der Mittelwert beträgt hierbei  $797 \pm 164 \mu\text{m}^2$ . Dieses Ergebnis ist ein weiterer Beleg für die Abhängigkeit der MV3-Zellen, hier der mit der extrazellulären Matrix interagierenden Zelloberfläche, von der Aktivität der MCT 2 und MCT 8.

Die Zellmorphologie zeigt ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den MV3-Zellen und den MCT 2- und

MCT 8-blockierten Zellen. Diese Veränderungen werden mit Hilfe des Strukturindex verdeutlicht. Werte um 1 entsprechen einem kleinsten Umfang der Zelle bei gegebener Fläche. Bei Verzweigungen der Zelle und der Zellausläufer wird der Strukturindex kleiner. Bei einem  $\text{pH}_e$ -Wert von 7,0 liegen die MV3-Zellen meistens in einer Form vor, bei der es nur wenige Zellausläufer gibt. Der Strukturindex ist dementsprechend relativ hoch und liegt ungefähr bei  $0,6 \pm 0,08$ .

Bei Blockade des MCT 2 steigt der Strukturindex auf  $0,67 \pm 0,02$ . Die MCT 8-Blockade führt zu einem noch stärker erhöhten Strukturindex von  $0,83 \pm 0,03$  (siehe Abb. 8). Sie besitzen daher weniger Pseudopodien als Zellen mit blockiertem MCT 2 oder unbehandelte MV3-Zellen. Somit haben die Versuche gezeigt, dass die Ausbildung von Pseudopodien ebenfalls von der Aktivität der MCT 2 und MCT 8 abhängig ist und dass sich die Zellen tendenziell abkugeln, wenn die MCTs blockiert werden.

In den Versuchen wird deutlich, dass sowohl der MCT 2 als auch der MCT 8 eine wichtige Rolle im Prozess der Zelladhäsion und Zellmigration spielen.

Die Steigerung der Geschwindigkeit nach dem Blockieren beider MCT-Typen ist ein Beleg für die Abhängigkeit der Zellmigration von der MCT 2- und MCT 8-Aktivität der MV3-Zellen. Bei der Untersuchung der Flächenausbil-

dung der MV3-Zellen ließen sich deutliche Unterschiede zwischen den mit Inhibitoren behandelten und den unbehandelten Zellen erkennen. Durch das Blockieren des MCT 2 und MCT 8 ist eine deutliche Verkleinerung der Zellfläche zu beobachten. Das Ausbilden der Pseudopodien konnte durch das Blockieren beider MCT-Typen gehemmt werden.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel meiner Untersuchungen war es, die Existenz verschiedener Typen von MCT in MV3-Zellen nachzuweisen.

Mit Hilfe von PCR und Agarosegelelektrophorese konnte in dieser Arbeit erstmals die Präsenz der MCT 2- und MCT 8-Basensequenzen in MV3-Zellen nachgewiesen werden. Die genaue Lokalisation von MCT 2 und MCT 8 in den MV3-Zellen wurde untersucht und die Ergebnisse der PCR konnten mit der Fluoreszenzfärbung bestätigt werden. Es fiel auf, dass der MCT 8 und der MCT 2 sowohl am Zellkörper als auch an den Zellausläufern relativ gleichmäßig verteilt sind.

Bei den durchgeführten Zellmigrationsversuchen konnte gezeigt werden, dass das Blockieren von MCT 8 und MCT 2 zu einer deutlichen Verkleinerung der Zellfläche führt. Eine Verkleinerung der Zellfläche führt zu einer Verringerung der Zelladhäsion. Durch die MCT 8- und MCT 2-Blockierung ist die Ausbildung von Pseudopodien verringert. Eine erniedrigte Pseudopodienausbildung führt zu einer Verringerung der Zellinvasion.

Durch das erniedrigte Adhäsionsverhalten der Zellen werden das Tumorstadium und die Metastasenrate reduziert [5], [10]. Vielleicht ist es in Zukunft möglich, eine auf der spezifischen Blockierung des MCT 2 und des MCT 8 basierenden Therapie gegen den Hautkrebs zu entwickeln. Auch könnten durch die Aktivitätssteuerung des MCT 2 und des MCT 8 andere Zellbewegungsprozesse im menschlichen Körper gezielt beschleunigt oder verlangsamt werden. Da außerdem der MCT 8 eng mit dem  $\text{H}^+$ -Ionen-Transport zusammenhängt, könnte man beispielsweise die protonengradientenabhängigen Prozesse unter dem Gesichtspunkt des

MCT 8 in MV3-Zellen näher untersuchen und daraus neue Erkenntnisse gewinnen.

Die Bedeutung des MCT 2 und im Besonderen die des MCT 8 können vielfältige neue Ansätze bei anderen Erkrankungen, wie beispielsweise der Schilddrüsenüberfunktion, aufzeigen und auch hier eine Grundlage für neue Therapieansätze bilden.

Die genaue Funktion und die damit verbundene Bedeutung des MCT 8 und MCT 2 in den MV3-Zellen sind noch

nicht endgültig geklärt. Daher sollten zukünftige Versuche und Studien die Funktion der MCT 8 und MCT 2 genauer aufschlüsseln. Dies könnte es ermöglichen, neue spezifische Aktivatoren und Inhibitoren für den MCT 8 und MCT 2 zu finden. Weitere Forschungen könnten zeigen, auf welche Art und Weise das Blockieren der MCT 8 und MCT 2 zu einer neuen Therapie gegen den Hautkrebs führt. Vielleicht ist dadurch eine Heilung dieser Erkrankung auch im fortgeschrittenen Stadium schon in wenigen Jahren möglich.

## Danksagung

Danken möchte ich meinem Betreuer Dr. Christian Stock, der mir während des gesamten Arbeitsprozesses hilfreich zur Seite stand. Prof. Dr. med. Albrecht Schwab danke ich für die Bereitstellung der Versuchsgeräte und Materialien in den Laboren der Physiologie II des Universitätsklinikums Münster.

## Quellenverzeichnis

- [1] Boron WF, Siebens AW, Nakhoul NL (1988): Role of monocarboxylate transport in the regulation of intracellular pH of renal proximal tubule cells. PMID: 3060326
- [2] Breitbart E, Reinhold U (2007): Die Bedeutung der Dermatoskopie und digitalen Computer-Dermatoskopie für die Früherkennung und Prävention von malignen Hauttumoren. Hautkrebsprävention – Früherkennung und Vorbeugung. Med. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, S. 105-117
- [3] Dubinsky WP, Racker E (1978): The mechanism of lactate transport in human erythrocytes. PMID: 32398
- [4] Elwood M, McGee R, Sneyd MJ, William S, Tilyard M (1994): Recognition of skin cancers. PMID: 7818714
- [5] Fidler IJ (2002): Critical determinants of metastasis. PMID: 12027580
- [6] Garbe C, Eigentler TK (2010): Malignes Melanom. Die Onkologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2. aktualisierte Aufl., 1790 Seiten
- [7] Garcia CK, Goldstein JL, Pathak RK, Anderson RG, Brown MS (1994): Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implications for the Cori cycle. PMID: 8124722
- [8] Grillon E, Farion R, Fablet K, De Waard M, Tse CM, Donowitz M, Rémy C, Coles JA (2011). The spatial organization of proton and Lactate transport in a rat brain tumor. PMID: 21390324
- [9] Halestrap AP (2013): The SLC16 gene family-structure, role and regulation in health and disease. PMID: 23506875
- [10] Hein R (2001): Das akrolentiginöse Melanom. Deutsches Ärzteblatt 98, A-111–A-115
- [11] Kraywinkel K, Wolf U, Haberland J, Barnes B, Bertz J, Dahm S (2012): Krebs in Deutschland-aktuelle Entwicklung des epidemiologischen Krebsgeschehens in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut
- [12] Kunsch K (2007): Der Mensch in Zahlen. Eine Datensammlung in Tabellen mit über 20.000 Einzelwerten, Spektrum, Akad. Verl., 3. Aufl.
- [13] Martin C, Pedersen SF, Schwab A, Stock C (2011): Intracellular pH gradients in migrating cells. PMID: 21148407
- [14] Pierre K, Magistretti PJ, Pellerin L (2002): MCT2 is a major neuronal monocarboxylate transporter in the adult mouse brain. PMID: 11973431
- [15] Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2012): Duale Reihe Biochemie, Thieme, Stuttgart, 3. vollst. überarb. und erw. Aufl.
- [16] Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004): Basislehrbuch Innere Medizin, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 3. Aufl.
- [17] Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C (2012): Role of ion channels and transporters in cell migration. PMID: 23073633
- [18] Stüwe L, Müller M, Fabian A, Waning J, Mally S, Noël J, Schwab A, Stock C (2007): pH dependence of melanoma cell migration: protons extruded by NHE1 dominate protons of the bulk solution. PMID: 17916606