



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Effekte der SMAD4-Expression auf die Angiogenese im Pankreas-Adenokarzinom**

Autor: Andrea Marlene Schrödel  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik / Klinische Kooperationseinheit für molekulare Gastroenterologie des DKFZ  
Doktorvater: Prof. Dr. J.-M. Löhr

Jedes Jahr erkranken in der Bundesrepublik Deutschland rund 10 000 Menschen an Pankreaskrebs. Nur 0,2% der Betroffenen überleben die Diagnose des Duktalen Adenokarzinoms (was über 90% der Pankreaskarzinome ausmacht) länger als 5 Jahre (Carpelan-Holmstrom, Nordling et al., 2005).

Die Krebsentstehung ist ein schrittweiser Vorgang mit kumulativer Anhäufung von Genmutationen, welche zu einer Aktivierung von Onkogenen und einer Inaktivierung der Tumor-Suppressor-Gene führt. Der Übergang von einer mittelgradigen zur hochgradigen Dysplasie, also der Übergang von PanIN-2 zu PanIN-3, wird wahrscheinlich durch den Funktionsverlust von verschiedenen Tumorsuppressorgenen eingeleitet, darunter SMAD4, ein Protein des TGF $\beta$ -Signalweges (Wilentz, Iacobuzio-Donahue et al., 2000). Hinweise über den Einfluss von SMAD4 auf die Angiogenese wurden in einem Xenograftmodell mit Nacktmäusen erhalten (Schwarte-Waldhoff, Volpert et al., 2000). Die Wiederherstellung der SMAD4 Expression in HS766-T Zellen führte dabei zu einer erhöhten Expression des Angiogeneseinhibitors TSP-1 und zur verminderten Expression des Angiogenesepromotors VEGF, was ein eher überraschendes Ergebnis war, da auch ein angiogenesefördernder Effekt von TGF $\beta$  an anderer Stelle gezeigt wurde (Blobe, Schieman et al., 2000; Massague, Blain et al., 2000). Die vorliegende Arbeit wurde durchgeführt, um die Relevanz der von Schwarte-Waldhoff gefundenen Ergebnisse als allgemeingültiges Phänomen zu überprüfen.

Der Effekt der Wiederherstellung von SMAD4 wurde in BxPC-3 Zellen untersucht. Es konnten Gene und Signalkaskaden identifiziert werden, die durch die Rekonstitution von SMAD4 in BxPC-3 Zellen beeinflusst werden. Die für die Angiogenese sowie für die Invasion und Migration relevanten Gene wurden durch Westernblot und RT-PCR Experimente verifiziert. Durch die SMAD4-Rekonstitution in BxPC-3 Zellen konnte außerdem die Wiederherstellung eines funktionierenden TGF $\beta$ -Signalweges erzielt werden, wodurch die Proliferation, die Migration und die Invasion der rekonstituierten Zellen *in vitro* gehemmt wurde. Die rekonstituierten Zellen reagierten zusätzlich auch noch sensitiver auf große Mengen radioaktiver Strahlung.

Besonderes Interesse wurde auf die Auswirkung der SMAD4 Rekonstitution auf die Angiogenese im Tumormodell gelegt. Hier zeigte sich, dass die von Schwarte-Waldhoff gefundenen Resultate kein allgemein gültiges Phänomen darstellen. Das Tumorstadium sowie die Blutgefäßbildung wurde im Mausmodell mit dem von uns untersuchten BxPC-3 Modellsystem nicht beeinflusst. Desweiteren konnte keine Abhängigkeit von SMAD4 in der Gefäßbildung bei der Untersuchung im 3D-Spheroid-Zellkultursystem beobachtet werden.