

Alexander Herner

Dr. med.

AMPA-Rezeptor im Pankreaskarzinom

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg Kleeff

Die Funktion des AMPA-Rezeptors und seines Liganden Glutamat im duktalem Pankreaskarzinom ist nicht untersucht. In dieser Dissertationsschrift konnte gezeigt werden, dass die Glutamat-vermittelte Aktivierung des AMPA-Rezeptors zur einer Steigerung der Migration und Invasion von Pankreaskarzinomzellen führte. Dieser Effekt wurde über den MAPK-Signalweg reguliert. Zudem zeigten sich erhöhte Glutamatkonzentrationen im Pankreaskarzinom, während die Translation der AMPA1-, 2- und 4-Rezeptor-Untereinheiten herunterreguliert war. Sowohl in der chronischen Pankreatitis als auch in den PanIN (1-3)-Läsionen wurde der AMPA-Rezeptor jedoch verstärkt exprimiert. Die Expressionsintensität der AMPA1-Rezeptor-Untereinheit korrelierte mit der graduellen Zunahme der PanIN (1-3)-Läsionen. Im Pankreaskarzinom nahm die Expression dieser Rezeptor- Untereinheit dann wieder deutlich ab. Sowohl die pharmakologische Rezeptorblockade als auch die Suppression der Translation der AMPA1- und 2- Rezeptor-Untereinheiten mittels RNA-Interferenz hatte keinen Einfluss auf das Karzinomzellwachstum der Zelllinie SU 86.86. Die Invasion konnte jedoch signifikant gesenkt werden. In der nicht-K-Ras-mutierten Zelllinie BxPC3 induzierte AMPA eine Steigerung der K-Ras-Aktivität und führte zu einer Phosphorylierung der nachgeschalteten Signalwege p38 und p44/42. Die „präventive“ pharmakologische Blockade des AMPA-Rezeptors verhinderte im Pankreaskarzinom-Nacktmausmodel die Tumorentstehung.