

Matthias Schweizerhof
Dr. med.

Der Einfluss von Hämatopoetischen Kolonie-Stimulierenden Faktoren auf Tumor-Nerv-Interaktion und Knochenkrebs-assoziierten Schmerz

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. Rohini Kuner

Schmerz ist ein Kardinalsymptom vieler Tumore. Etliche Karzinome und Sarkome metastasieren ossär und führen in den befallenen Knochen zur Entstehung erheblicher Schmerzen und Hyperalgesie. Häufig finden sich in der Umgebung dieser Metastasen ein pathologischer Knochenumbau und eine gestörte neuronale Innervation. Die molekularen Mechanismen der Entstehung tumorinduzierter Schmerzen sind immer noch lückenhaft und sollten mit dieser Arbeit untersucht werden.

Es ist bekannt, dass diverse nicht-hämatopoetische Tumore Kolonie-stimulierende Faktoren sezernieren, die auf myeloische Zellen und auf Krebszellen wirken können.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) im Pankreaskarzinom und in einem Mausmodell für schmerzhafte ossäre Metastasen in erhöhten Konzentrationen vorhanden sind. Die Rezeptoren für beide Zytokine werden auf nozizeptiven Neuronen exprimiert. Im Tiermodell konnte mit Verhaltensversuchen belegt werden, dass die Inhibition der G- und GM-CSF-Signaltransduktion mit Rezeptor-blockierenden Antikörpern und Inhibitoren zu einer Verminderung der Schmerzentstehung führt. Außerdem vermindert die Inhibition des G-CSF- und GM-CSF-Signalwegs das Tumorwachstum und beeinflusst die pathologischen Veränderungen der neuronalen Innervation in der Tumorumgebung. Auch mit einer shRNA-vermittelten Blockade des GM-CSF-Rezeptors in sensiblen Neuronen konnte im Tiermodell für schmerzhafte Knochenmetastasen eine Verminderung in der Schmerzentstehung und in den Veränderungen der neuronalen Innervation gezeigt werden. Es konnte außerdem *in vivo* gezeigt werden, dass GM-CSF zur vermehrten Ausschüttung des Schmerzmediators Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) führt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass G-CSF und GM-CSF eine wichtige Rolle bei der Wechselwirkung zwischen Tumoren und Nerven und bei der Entstehung von tumorinduzierten Schmerzen spielen. Die beiden Zytokine, ihre Rezeptoren und die nachgeschalteten Signaltransduktionswege könnten mögliche Ziele für analgetische und onkologische Pharmakotherapie sein.