

Oscar Cahyadi

Dr. med.

Charakterisierung der Zell-Zell-Verbindungen des Pankreas

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schirmacher

Zell-Zell-Verbindungen bilden die Grundlage multizellulärer Organismen und sind unabdingbar für Embryo- und Organogenese sowie Funktionsregulation von Organen. Im Pankreas wird unter anderem für β -Catenin und N-Cadherin eine Rolle für Entwicklung und Funktion des Pankreas beschrieben. Veränderungen der Zell-Zell-Verbindungsproteine, vor allem die verminderte Expression oder der Verlust von E-Cadherin und die de-novo Expression von N-Cadherin wurden in Pankreastumoren und davon abgeleiteten Zelllinien mit einem höheren Tumorgrading, einer schlechteren Prognose und erhöhter Invasivität korreliert. In dieser Arbeit sollten mit Immunfluoreszenzmikroskopie, Immunhistochemie sowie proteinbiochemischen und molekularbiologischen Methoden die Zell-Zell-Verbindungen von normalem Pankreas, von abgeleiteten Tumoren und von Pankreaskarzinom-abgeleiteten Zelllinien charakterisiert werden.

Im Rahmen dieser Dissertation konnte E-Cadherin zusammen mit den Plaqueproteinen α - und β -Catenin, Plakoglobin sowie Protein p120ctn und Vinculin in den Azinus-, Ausführungsgang- und Inselzellen sowie in Capan-1- und Panc-1-Zellen nachgewiesen werden. N-Cadherin hingegen war nur in Ausführungsgangepithelien sowie manchen Inselzellen positiv, nicht jedoch in Azinuszellen und kolokalisierte mit E-Cadherin, so wie kürzlich in Hepatozyten, intra- und extrahepatischen Gallengängen und dem Gallenblasenepithel beschrieben wurde. In einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas und in endokrinen Tumoren des Pankreas waren E- und N-Cadherin zusammen mit den Plaqueproteinen nachweisbar. Desmoglein-1 und -2 und Desmocollin-2 konnten zusammen mit den Plaqueproteinen Plakoglobin, Plakophilin-2 und Desmoplakin-1 und -2 in humanem Pankreas und abgeleiteten Zelllinien nachgewiesen werden. Plakophilin-3 war zusätzlich in humanem Pankreas und in Capan-1-Zellen schwach nachweisbar. In siRNA-Versuchen zeigte sich bei Herunterregulierung von E-Cadherin eine Dissoziation der Zellen sowie eine reduzierte Expression von Desmoglein-2, Desmocollin-2 und Cateninen, nicht jedoch bei Herunterregulierung von Plakophilin-2. Dies könnte ein Hinweis auf einen Zusammenhang

zwischen der Bildung von Desmosomen und der der AJ sein, so wie dies bereits in anderen Zellsystemen beschrieben wurde. TJ-Proteine wurden in dieser Arbeit nur orientierend untersucht. In Übereinstimmung mit der Literatur konnten Occludin, Tricellulin, Claudin-4, Cingulin und JAM-A in den Azinus- und Ausführungsgangzellen nachgewiesen werden. In der Literatur wurden zusätzlich Claudin 1-5 und -7 sowie ZO-1 und -2 in Azinus- und Ausführungsgangzellen beschrieben. Erstmals wurden hier Claudin-8 und Claudin-13 im menschlichen Pankreas identifiziert. In Tumoren waren TJ vermindert.

Bereits jetzt wird der Nachweis von Zell-Verbindungsproteinen in der klinisch-pathologischen Diagnostik verwendet. So wird z.B. E-Cadherin und β -Catenin in Soliden-Pseudopapillären Neoplasien (Frantz Tumoren) und Claudin-18 in PanIN zur histopathologischen Diagnosefindung verwendet. Ob sich weitere Zell-Zell-Verbindungsproteine in der Diagnostik etablieren und gar künftig einen prognostischen Wert haben könnten, müssen klinische Studien im Verlauf noch zeigen. Außerdem werden Zell-Verbindungsproteine, wie z.B. Claudin-4 oder N-Cadherin als „Targets“ für eine gezielte Therapie von Malignomen diskutiert. Die ersten klinischen Studien mit N-Cadherin-Inhibitoren laufen derzeit.