

Thomas Große Steffen

Dr. med.

Neutrophile Granulozyten induzieren eine epithelial-mesenchymale Transition von Pankreas-Tumorzellen.

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. G. Maria Hänsch

Bei Pankreaskarzinomen ist häufig eine Infiltration neutrophiler Granulozyten (PMN) in das Tumor-umgebende Stroma zu beobachten, wobei die Rolle der PMN an der Karzinogenese bzw. Tumorprogression unklar ist. Daher war es Ziel der Arbeit, Interaktionen von PMN mit Tumorzellen näher zu analysieren. Ausgehend von der Beobachtung, dass PMN *in vitro* zur Dyshäsion und spindelzellartiger Verformung pankreatischer Tumorzellen führen, wurde im ersten Teil der Arbeit dieser Vorgang aufgeklärt. Demnach konnte ich aufzeigen, dass die PMN-Elastase für die Dyshäsion verantwortlich ist und zwar durch proteolytische Spaltung von E-Cadherin, ein Adhärenzprotein, das den Zell-Zell-Kontakt vermittelt. Dyshäsion und Verlust von E-Cadherin steigerte die Migrationsfähigkeit der Zellen sowie ihre Invasivität. Weiter konnte ich zeigen, dass parallel zu der PMN-induzierten Dyshäsion, die Konzentration von β -Catenin im Zellkern ansteigt, was auf einen Übergang epithelialer Zellen zu einem mesenchymalen Phänotyp hinweist. Laut Literatur ist diese „epithelial to mesenchymal transition“ (EMT) bei verschiedenen Tumoren nachgewiesen und ist mit einer Reihe typischer Veränderungen verbunden, die als „marker“ für EMT gelten, so z.B. Verlust von Keratin oder Auftreten bzw. Anstieg verschiedener Transkriptionsfaktoren. Unter meinen Versuchsbedingungen konnte eine Aufregulation von ZEB1 sowie ein deutlicher Anstieg der Genexpression von SNAIL und TWIST nachgewiesen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit bin ich einer möglichen *in vivo* Relevanz nachgegangen. Dazu wurden Gewebeproben von Patienten mit duktalem Pankreasadenokarzinom (PDAC) und hepatozellulärem Karzinom (HCC) untersucht. Bei den PDAC-Proben korrelierte die E-Cadherin Expression negativ mit dem Ausmaß der PMN-Infiltration. Die nachfolgende immunhistochemische Untersuchung auf EMT-Marker zeigte, dass es in beiden Tumorentitäten eine Assoziation zwischen Ausmaß der PMN-Infiltration und Vorkommen an β -Catenin positiven Tumorzellkernen gibt. Zudem korrelierte das Ausmaß der PMN-Infiltration mit dem Ausmaß/Intensität der ZEB1 positiven Zellkerne bei den Patienten mit PDAC.

Zusammenfassend weisen meine Daten auf einen Zusammenhang zwischen PMN-Infiltration und Tumorprogression hin, wobei der zugrundeliegende Mechanismus am ehesten durch eine Induktion der „Epithelialen zu Mesenchymalen Transition“ zu erklären ist, wie er infolge der PMN-Elastase vermittelten Spaltung von E-Cadherin auftritt.