

Akmal Khamidjanov  
Dr.med.

Spontane lokomotorische Aktivität der Tumorzellen des Pankreaskarzinoms und ihre Veränderung durch extrazelluläre Matrixproteine

Geboren am 15.03.1974 in Duschanbe (Tadschikistan)  
Staatsexamen am 23.07.1997 an der Tadschikische Staatliche Medizinische Universität  
Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jan Schmidt

Das Pankreaskarzinom besitzt mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 5 Monaten die schlechteste Prognose aller gastrointestinalen Tumoren. Aufgrund der häufigen Metastasierung dieser Tumore ist es für die Therapie von zentraler Bedeutung, das Migrationsverhalten dieser Zellen zu analysieren. Das Ziel dieser Studie war es, zwei neue Techniken zur Untersuchung der Tumorzellmigration (96-Well Calcein Assay und Zeitraffermikroskopie mittels POCmini- Zellkammer) zu etablieren und die Migration von neun unterschiedlichen Pankreaskarzinomzelllinien auf der Ebene der Einzelzellen zu untersuchen. Diese Zeitraffermikroskopie stellt eine sehr sensitive Methode dar, um die Migration von Einzelzellen zu untersuchen und liefert genaue Information, wie viele Tumorzellen migrieren und wie schnell. Der 96 Well Calcein Assay ist im Vergleich zur Boyden-Kammer wesentlich günstiger.

Wir konnten zeigen, dass die Zelllinien der Pankreaskarzinoms sehr heterogene migratorische Aktivitäten haben. Die Kollagenmatrix unterstützte eine spontane Migration in den meisten Zelllinien. Die Ergebnisse zeigten weiter, daß die migratorische Aktivität sowohl zwischen verschiedenen Zelllinien als auch zwischen unterschiedlichen Zellen einer Zelllinie heterogen war. Die Zelllinien zeigten eine starke Korrelation zwischen dem Anteil migrierender Zellen und der Geschwindigkeit der Tumorzellmigration.

Die vorliegende Studie demonstriert darüber hinaus, daß die extrazellulären Matrixproteine die Migration von Pankreaskarzinomtumorzellen aktivieren. Die Untersuchungen zeigten ferner, daß die anregende Wirkung von ECM Proteinen zwischen den Zelllinien variiert. Es konnte bestätigt werden, daß Hepatocyte Growth Factor (HGF) eine stimulierende Wirkung auf die Migration von Pankreaskarzinomzellen hat. Unter dem Einfluß von HGF erhöhte sich nahezu in allen untersuchten Zelllinien die Geschwindigkeit und -rate der Tumorzellmigration. Die Ergebnisse zeigen weiter, daß  $\beta$ 1- und  $\alpha$ 5-Integrine eine wichtige Rolle in der Tumorzellmigration spielen. Nach der Blockierung des  $\beta$ 1-Integrins durch einen monoklonalen Antikörper migrieren die Tumorzellen im Vergleich zur Kontrolle dreifach langsamer. Der Anteil der migrierenden Tumorzellen wurde auf 50% reduziert.

Zusammengefasst, zeigt die vorliegende Arbeit, daß die Pankreaskarzinomzellen eine heterogene, aber im Durchschnitt eine hohe migratorische Aktivität haben, die durch ECM-Proteine unterstützt wird. Die Tumorzellmigration von Pankreaskarzinomzellen kann durch die Blockade von Integrinen inhibiert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit leisten somit einen Beitrag für ein besseres Verständnis der Metastasierungs- und Invasionsverhalten des Pankreaskarzinoms.