

Peter Herhaus  
Dr. med.

## **Non-apoptotic functions of the CD95 receptor in pancreatic ductal adenocarcinoma**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Doktormutter: Prof. Dr. Ana Martin-Villalba

Die Behandlung des duktales Adenokarzinoms des Pankreas stellt auch nach intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten eine große klinische Herausforderung dar. Dies wird besonders deutlich, wenn man die immer noch sehr hohe Mortalitätsrate, die in etwa der Inzidenzrate entspricht, betrachtet. Dies ist vor allem dem aggressiven lokalen Tumorstadium mit früher Infiltration von benachbarten Organen, sowie der frühen Metastasierung in entfernte Organe, wie Leber und Lunge geschuldet. Daneben zeigt diese Tumorentität eine hohe Resistenz gegenüber Standardchemotherapie und Bestrahlung und im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten ist es noch nicht gelungen, eine gezielte Therapie beim Pankreaskarzinom zu etablieren.

Die Krebsstammzelltheorie, die zuerst in hämatologischen Neoplasien gezeigt werden konnte, liefert eine mögliche Erklärung für die Aggressivität des Pankreaskarzinoms. Krebsstammzellen stellen eine kleine Population von Tumorzellen dar, die Eigenschaften von normalen Stammzellen, wie Selbsterneuerung, sowie Differenzierung in verschiedene Zellen, besitzen. Diese Zellen zeigen eine hohe Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapie und haben daneben die Eigenschaft den Primärtumor zu verlassen und sich in anderen Organen anzusiedeln. Die Elimination dieser Zellen könnte somit therapeutisch genutzt werden.

Das CD95/CD95L System ist vor allem für seine Rolle in der Vermittlung des apoptotischen Zelltodes bekannt. Daneben hat sich gezeigt, dass es wichtige nicht-apoptische Eigenschaften unter physiologischen Bedingungen, aber auch in Tumorzellen besitzt und somit ein mögliches therapeutische Ziel in der Tumorthherapie darstellt.

Das Ziel dieser Studie war es die nicht-apoptischen Funktionen des CD95/CD95L System im duktales Adenokarzinoms des Pankreas zu studieren. Dafür wurden zum einen Zellen aus primärem Tumormaterial isoliert und bezüglich ihrer Stammzeleigenschaften untersucht. Zum anderen wurden die nicht-apoptischen Signalwege des CD95 Rezeptors in etablierten Zelllinien (Panc1, Colo357) des Pankreaskarzinoms studiert und diese Ergebnisse in den primären Zelllinien validiert. In einem syngenem Mausmodell, in dem die murine Zelllinie Panc02 orthotopisch in den Pankreas injiziert wurde, wurde schließlich der therapeutische Effekt einer Blockade des CD95/CD95L System *in vivo* studiert.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine kleine Population der aus dem primären

Tumormaterial gewonnenen Zellen, die Krebsstammzellmarker des Pankreaskarzinoms CD24/CD44/ESA co-exprimieren und dass diese Zellen eine Phenokopie des Tumors im immunsupprimiertem NOD/SCID Mausmodell formen können. Zudem konnte in den etablierten Zelllinien gezeigt werden, dass das Adaptormolekül SCK wichtig für die duale Aktivierung des MAPK und PI3K Signalweges nach Aktivierung des CD95 Rezeptors ist und zu einer erhöhten Motilität der Tumorzellen führt. Dieser neuartige molekulare Mechanismus im nicht-apoptotischen CD95 Signalweg konnte in den primären Zelllinien bestätigt werden. Darüber hinaus konnte im syngenem Mausmodell gezeigt werden, dass eine Blockade des CD95 Signalweges mittels APG101 zu einer Reduktion der Lebermetastasen, sowie der Größe des Primärtumors führt.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass die nicht-apoptotischen CD95 Signalwege eine wichtige Rolle im duktalem Pankreaskarzinom spielen und vor allem auch in den Tumorstammzellen aktiv sind. Eine Blockade dieser Signalwege stellt somit ein vielversprechendes zielgerichtetes therapeutisches Konzept bei dieser Erkrankung dar.