



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Dissertations-Kurzfassung**

**Rolle des TGF-beta Signalweges für die Aufrechterhaltung der  
Stammzellcharakteristik bei Karzinomstammzellen des Pankreas**

Autor: Samra Gafarli  
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. F. Rückert

Das Pankreaskarzinom gehört zu den häufigsten Krebsarten weltweit. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie ist eine kurative Tumorthherapie bei einem Großteil der Patienten nicht möglich, da das Pankreaskarzinom eine hohe Radio- und Chemoresistenz besitzt. Tumorstammzellen spielen für diese klinischen Charakteristika des Pankreaskarzinoms eine Rolle. Die oberflächlichen Glykoproteine CD44 und c-Met haben eine besondere Bedeutung zur Identifikation von Tumorstammzellen. Dies sind wichtigen Stammzellmarker deren Expressionen beim Pankreaskarzinom bereits mit Stammzellness, einer schlechten Prognose sowie aggressiveren Metastasierung korreliert wurden. Zusätzlich scheint der TGF-beta (Transforming-Growth Factor-beta) Signalweg eine wichtige Rolle bei Stammzellness mit der Überexpression der CD44 und c-Met Stammzellmarker zu spielen.

Ein fundiertes Verständnis der molekularen und zellulären Schlüsselmechanismen der Initiation und Progression des Pankreaskarzinoms ist wichtig, um neue diagnostische und therapeutische Verfahren zu entwickeln, die die schlechte Prognose dieser malignen Erkrankung verbessern können. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Expression der Tumormarker CD44 und c-Met in Pankreaskarzinom-Zelllinien und mögliche Korrelationen zu Stammzellcharakteristika zu analysieren. Als weiteres Ziel sollte eine Analyse wichtiger Zielgene des TGF-beta Signalweges mit und ohne Stimulation des Signalweges in Tumorzellen erfolgen.

Zunächst wurde eine FACS Analyse durchgeführt, um die Expression der oberflächlichen Rezeptoren CD44 und c-Met zu identifizieren. Zur Beobachtung der Sphäroidenbildung als Stammzellcharakteristik erfolgte dreidimensionales Zellkulturmodell. Anschließend wurde eine Expressionsanalyse der sechs Zielgene mittels qRT-PCR nach TGF-beta-1-Stimulation und -Inhibition durchgeführt.

Die Ergebnisse geben zunächst einen Überblick über den Rezeptoranteil in 16 verschiedenen Pankreaskarzinomzelllinien. Die Ergebnisse stellen eine starke Heterogenität im Sinne des Expressionsanteils von Stammzellmarkern dar. Während der Arbeit konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Zielgene in allen Gruppen heterogen exprimiert werden. In 3D Zellkulturmodell scheint keine relevante Unterschiede in Hinblick auf die Sphäroidenbildung zu bestehen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen also eine große Heterogenität der Stammzellmarker und -charakteristika in den Zelllinien. Diese Tumorerheterogenität ist beim Pankreaskarzinom auch im Hinblick auf andere molekulare Mechanismen bekannt und führt erneut die Wichtigkeit individueller Therapiekonzepten bei dem Pankreaskarzinom vor Augen.