



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

**Analyse Zytokin abhängiger Proliferationsinhibition auf
Pankreaskarzinomzellen und pankreatische Sternzellen**

Autor: Jonas Czech
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas zeigt eine hohe primäre Therapieresistenz gegen Zytostatika, eine frühe lymphonodale und hämatogene Metastasierung sowie eine infauste Prognose. Eine Besonderheit des Pankreaskarzinoms ist das ausgeprägte Stromagewebe innerhalb des Tumors. Dies besteht aus einer komplexen Kombination dichter extrazellulärer Matrix und mehrerer Zellarten. Neben den Adenokarzinomzellen machen pankreatische Sternzellen, Entzündungszellen, wie z.B. T-Lymphozyten, Makrophagen oder Mastzellen, Endothelzellen und neuronale Zellen den zellulären Anteil der Pankreaskarzinome aus. Die lokalen Tumorzellen sind dabei im Vergleich zu den anderen Zellarten und insbesondere im Vergleich zu den pankreatischen Sternzellen deutlich unterrepräsentiert. Experimentelle Daten legen eine Zytokin-abhängige (PDGF, VEGF und FGF) Interaktion von pankreatischen Adenokarzinomzellen mit pankreatischen Sternzellen nahe. Herr J. Czech hat in der vorliegenden Arbeit *in vitro* Untersuchungen durchgeführt zum Einfluss Zytokin-abhängiger Zellregulation von humanen Pankreatischen Sternzellen und humanen Pankreaskarzinomzellen. Er hat dabei den Multikinaseinhibitor Dovitinib (Inhibition von VEGFR-1, -2 und -3, FGFR-1 und -2 sowie PDGFR- α und - β) und den selektiven FGFR-Inhibitor Infigratinib (Inhibition von FGFR-1, -2, -3 und -4) für „*in-vitro*“-Untersuchungen eingesetzt, um nach selektiver Rezeptorinhibition weitere funktionelle Zellkulturexperimente (Proliferationsassays, Zellzyklusanalysen, semiquantitative Analysen zum Cell signaling, FACS-basierte Bestimmung Caspase-3 abhängiger Apoptose) durchzuführen.

Die Zellproliferationsversuche zeigen eine signifikante, dosisabhängige Wachstumsinhibition durch Dovitinib in BxPC-3 Zellen ($77,2\% \pm 8,7\%$ nach 144h, $p=0,008$) und PSC ($60,3\% \pm 1,0\%$ nach 144h, $p<0,001$). Infigratinib allein führt zu einer Wachstumsinhibition von BxPC-3-Zellen ($74,5\% \pm 7,5\%$ nach 240h, $p=0,007$) und von PSC ($55,3\% \pm 1,7\%$ nach 240h, $p<0,001$). Die FACS-Analysen ergaben in BxPC-3-Zellen einen G2/M-Zellzyklusarrest (G2/M-Phase $17,8\% \pm 0,22\%$, $p<0,001$; unbehandelt $7,6\% \pm 0,81\%$) durch Dovitinib. Infigratinib vermittelt in BxPC-3 (G1/0 $64,5\% \pm 0,9\%$, $p=0,002$; unbehandelt $50,9\% \pm 2,4\%$) und PSC (G1/0 $52,4\% \pm 2,3\%$, $p=0,04$; unbehandelt $44,2\% \pm 3,3\%$) einen G0/G1-Arrest. Beide Medikamente führen in beiden Zelllinien zu keiner Caspase-3-abhängigen Apoptoseinduktion. Präliminäre Western-Blot-Experimente deuten auf eine Hemmung von Downstream-Effektor-Kaskaden der inhibierten Rezeptoren hin. Die Wirkung beider Substanzen scheint vor allem antiproliferativ zu sein. Eine zusätzliche Exposition der untersuchten Zelllinien gegenüber 5-Fluorouracil führte (in klinisch relevanten Dosen) zu keiner nennenswert gesteigerten Wirkung in den Kombinationsexperimenten (Dovitinib+5-Fluorouracil; Infigratinib+ 5-Fluorouracil).

Zusammengefasst zeigen sowohl der Multikinasehemmer Dovitinib als auch der selektive FGFR-Inhibitor Infigratinib *in vitro* eine antiproliferative Aktivität gegenüber pankreatischen Adenokarzinomzellen und pankreatischen Sternzellen. Eine effektive Hemmung proliferationsfördernder Signale (insbesondere des FGFR-Rezeptors) von Zellen der desmoplastischen Reaktion des Adenokarzinoms des Pankreas wiederum könnte einen neuen, vielversprechenden Therapieansatz darstellen, um die Behandlung und die Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom langfristig zu verbessern.