

Christiane Höper
Dr. med.

Molekulare Mechanismen zwischen Tumorzellen und Neuronen beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas sowie ihr Einfluss auf neurale Invasion im Hinblick auf Tumor-induzierten Schmerz

Fach/Einrichtung: Pharmakologie
Doktormutter: Prof. Dr. Rohini Kuner, PhD

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) zeichnet sich nicht nur durch eine besonders schlechte Prognose aus, sondern besitzt auch die Eigenschaft, dass Patienten häufig unter stärksten Tumorschmerzen leiden. Obwohl auch in anderen Tumorentitäten Schmerzen beschrieben sind, sind diese Beschwerden beim PDAC oft stärker, als es die Tumormasse erwarten lassen würde.

Ein charakteristisches, histopathologisches Merkmal des PDAC ist die perineurale Invasion (PNI), bei der Tumorzellen nicht nur zu Nerven migrieren, sondern auch das peri- und endoneurale Gewebe infiltrieren. Dass die Ausprägung dieses Merkmals mit den klinischen Schmerzbeschwerden korreliert ist zwar bekannt, jedoch sind viele molekulare Pathomechanismen noch unbekannt. Ein besseres Verständnis eben dieser Vorgänge würde ein besseres Management schwerwiegender Begleitsymptome beim PDAC durch eine kausale Unterbrechung der PNI ermöglichen.

In einem breiten in vitro Screening-Ansatz konnten in dieser Arbeit potenzielle molekulare Mediatoren, die in der Tumor-Mikroumgebung die Tumor-Nerv-Interaktion ermöglichen und vermitteln, präsentiert werden. Hiervon konnten zwei Adhäsionsmoleküle, Galectin-1 und VCAM-1, im Hinblick auf deren Rolle in der Entstehung von PNI, Etablierung von Tumor-assoziiertem Schmerz sowie den allgemeinen Krankheitsprogress in vivo in einem orthotopischen Mausmodell näher untersucht werden. Eine Inhibition von Galectin-1 zeigte in vivo eine signifikante Herabsetzung der mechanischen Sensitivität und des Schmerzniveaus.

Da zur Infiltration von neuronalem, endo- und perineuronalen Gewebe durch Tumorzellen die Tumorzellmigration am Beginn des Prozesses steht, wurden auch molekulare Mechanismen hierzu sowohl in vitro als auch in vivo exploriert. Dass CCL21 und CXCL10 maßgeblich an der Tumorzellmigration zu Nervengewebe beteiligt sind, konnte in dieser Arbeit über mehrere PDAC Zelllinien hinweg in vitro sowie durch ein Mausmodell in vivo gezeigt werden.

Damit konnte in zwei Teilbereichen dieses pathologischen Prozesses, sowohl der Tumorzellmigration als auch der Tumorzellinvasion, potenzielle therapeutische Angriffspunkte identifiziert werden. Anschließend

Untersuchungen könnten zeigen inwieweit die Inhibition von Galectin-1 über die Reduktion der Metastasierungslast oder über eine Manipulation der PNI direkt zu geringeren Schmerzniveaus führt. Außerdem könnte eine Ausweitung der in vivo Experimente auf ein anderes Mausmodell des PDAC weitere Einblicke in die Möglichkeit einer Intervention durch Galectin-1-Inhibition ermöglichen.

Die im Zytokin-Screen ermittelten Moleküle, die potenziell an der Tumor-Nerv-Interaktion beteiligt sind, aber in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt wurden, können ebenso möglicherweise Aufschluss über die molekulare Interaktion im Tumor-Mikromilieu geben.

In dieser Arbeit wurde mit humanem Gewebe aus resektablen Tumoren gearbeitet. Für einen breiteren Einblick in die Pathogenese von Tumorschmerz beim PDAC wäre es sinnvoll, in zukünftigen Experimenten auch Materialien aus ursprünglich irresektablen Tumoren zu analysieren, um eine mögliche Migration durch peripankreatische Nervenplexus und das Mikromilieu in eben diesen zu untersuchen.