

Dietwalt Frank  
Dr. med.

## **Bedeutung von Neuromedin U für die klinische Diagnostik und die Pathophysiologie des duktales Adenokarzinoms des Pankreas**

Geboren am 21.01.1979 in Oldenburg in Holstein  
Staatsexamen am 24.11.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Friess

Die im Vorfeld durchgeführte Genexpressionsanalyse in pankreatischen Geweben mittels Microarray hat eine NmU-Überexpression im Pankreaskarzinom gezeigt, die wir per QT-PCR für NmU und seinen Rezeptor NmUR2 sowohl in Geweben als auch in kultivierten Pankreaskarzinomzellen bestätigt haben. Im Gegensatz dazu war die NmUR1 mRNA-Expression zwischen Pankreaskarzinomgewebe und Normalgewebe nicht unterschiedlich. Der Nachweis der zugehörigen Proteine wurde anschließend durch Immunhistochemie, Gewebe-ELISA, und Western Blot geführt.

Die Eignung von NmU als klinischer Marker in biologischen Flüssigkeiten wurde mit einem kommerziellen ELISA evaluiert und aufgrund hoher extrapancreatischer NmU-Produktion weitgehend ausgeschlossen. Pankreassaft bleibt weiter zu untersuchen.

In den funktionellen Zellkulturexperimenten ließ sich mittels MTT weder eine direkte proliferationssteigernde Wirkung des Peptids noch ein Effekt auf den VEGF-Signalweg nachweisen.

Wir haben eine wichtige Funktion des überexprimierten Neuromedin U in der Modulation der Met-1-Expression aufgezeigt, so dass NmU nunmehr als Kofaktor für Metastasierung von HGF-sensitiven Tumoren angenommen werden muß. Auch wenn wir keinen direkten Zusammenhang zwischen NmU-Expression und Metastasierungsrate von Adenokarzinomen des Pankreas errechnen konnten, da der NmU-negative Teil der Tumoren in unserem Kollektiv sehr begrenzt war (90% der Tumore NmU-positiv), scheint NmU durch Tumorzellversprengung mitverantwortlich für die frühe Metastasierung und damit Inoperabilität des Pankreaskarzinoms zu sein.