

Florian Oti

Dr. med.

## **Dosisabhängige bimodale Effekte synthetischer Cannabinoide auf Pankreaskarzinomzellen**

Geboren am 14.12.1979 in Frankfurt am Main

Staatsexamen am 23.11.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Friess

Neben den bekannten psychotropen Wirkungen können Cannabinoide das Wachstum verschiedener Tumorzellen hemmen. In dieser Studie führten wir quantitative Untersuchungen des Cannabinoid-1 und -2 Rezeptors an humanen Pankreaskarzinomgeweben durch und korrelierten die Ergebnisse mit krankheitsassoziierten Daten (Überleben, Schmerz, TNM-Status). Wirkungen einer Aktivierung und/oder Blockierung der CB1- und CB2-Rezeptoren wurden auf den humanen Pankreaskarzinomzelllinien AsPC, BxPC3, Capan, Panc1 und T3M4 untersucht. Chromatographische Gewebesanalysen humaner Pankreaskarzinom- und Normalgewebe zeigten eine Tendenz zu erniedrigten Arachidonoylglycerol-Konzentrationen im Karzinom. Patienten mit starker CB1-Immunreaktivität zeigten hatten weniger Schmerzen als Patienten mit niedrigen CB1-Leveln ( $P = 0,012$ ). Darüber hinaus ließ sich ein signifikanter Zusammenhang ( $P = 0,0011$ ) zwischen niedriger CB1-Immunreaktivität und längerem Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom erkennen. Ebenfalls korrelierten starke Schmerzen mit einer verbesserten Prognose ( $P = 0,0439$ ). Mikromolare Konzentrationen des CB-Rezeptor-Agonisten WIN55,212-2 führten zu einer Anti-Proliferation, wobei nanomolare Konzentrationen ein gegenteiliges Wirkprofil zeigten und eher wachstumsinduzierend wirkten. Modulationen des im Pankreaskarzinom aktiven Endocannabinoidsystems führen somit dosisabhängig zu bimodalen Effekten.