

Christine Mayer
Dr. med.

Expression und Funktion des Chemokins CXCL14/ BRAK im Pankreaskarzinom

Geboren am 29.08.1982 in Speyer
Staatsexamen am 05.11.2008 an der Universität Heidelberg

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

CXC-Chemokine beeinflussen die Angiogenese, das Wachstum und das metastatische Potential des Pankreaskarzinoms. Ziel dieser Studie war es, die Expression und Funktion von CXCL14, einem 1999 erstbeschriebenen Mitglied der CXC Chemokinfamilie, im Pankreaskarzinom zu evaluieren.

Die CXCL14 Expression ist im Pankreaskarzinom deutlich hochreguliert im Vergleich zu chronischer Pankreatitis und Normalgewebe aus gesundem Pankreas. Dieses Ergebnis fand sich sowohl auf mRNA-Ebene in der PCR als auch auf Proteinebene in der Western Blot Analyse und der Immunhistochemie.

Die Inkubation humaner Pankreaskarzinomzellen mit CXCL14 hatte keinen Effekt auf die Proliferation der Zellen, was in einem MTT-Assay gezeigt wurde. Ebenso konnte kein Einfluss auf die Chemosensitivität von Pankreaskarzinomzellen beobachtet werden, welche sowohl mit CXCL14 als auch mit Gemcitabine inkubiert worden waren.

Jedoch erhöhte CXCL14 deutlich die Invasivität humaner Pankreaskarzinomzellen, was in einem standardisierten Matrigel Invasionsassay evaluiert wurde. Diese Invasivitätserhöhung schien nicht im Zusammenhang mit einer durch CXCL14 gesteigerten Sekretion des Invasivitätsfaktors MMP-2 zu stehen. In einem spezifischen ELISA für MMP-2 zeigte sich durch eine CXCL14 Inkubation keine vermehrte Sekretion der Matrixmetalloproteinase. Ein ähnliches Ergebnis lieferte ein spezifischer ELISA für VEGF, auch hier zeigte sich keine Zunahme der Sekretion durch CXCL14.

Durch die Inkubation von Pankreaskarzinomzellen mit CXCL14 konnte die Aktivität von NFκB deutlich gesteigert werden. In einigen Studien wurde bereits beschrieben, dass durch die Aktivierung von NFκB verschiedene Faktoren und Zytokine ebenfalls aktiviert werden, die die Invasivität der Karzinomzellen steigern. Dies könnte ein Ansatzpunkt sein, dass CXCL14 durch die Aktivitätssteigerung von NFκB die Invasivität des Pankreaskarzinoms teilweise mitreguliert und so mitverantwortlich ist für die Aggressivität und das Metastasierungspotential des Pankreaskarzinoms.

Aufgrund der Aggressivität und die frühe Metastasierung des Pankreaskarzinoms ist es Ziel der heutigen Forschung, die Diagnose eines Pankreaskarzinoms frühzeitig stellen zu können und somit die Therapiemöglichkeiten zu verbessern. In dieser Studie wurden deshalb auch die Serumspiegel von CXCL14 im Karzinom, der chronischen Pankreatitis und im Normalgewebe untersucht um zu evaluieren, ob CXCL14 als Serummarker dienen könnte. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Entitäten.

Abschließend lässt sich feststellen, dass in dieser Studie zum ersten Mal die Expression und potentielle Funktion von CXCL14 im Pankreaskarzinom beschrieben wurde. Die wichtigsten Ergebnisse sind 1. eine deutliche Überexpression von CXCL14 im Karzinom verglichen mit CP und Donor, 2. die Abwesenheit eines pro- bzw. antiinflammatorischen Effekts auf Karzinomzellen und 3. eine signifikante Invasivitätssteigerung humaner Pankreaskarzinomzellen durch die Inkubation mit CXCL14.