

CF-2.2 Toll-like Rezeptoren als Vermittler für verstärktes Tumorzellüberleben und Chemotherapieresistenz im exokrinen Pankreaskarzinom

M. Gasser¹, N. Matthes¹, M. Lazariotou¹, T. Grimmig¹, A. M. Waaga-Gasser¹, C.-T. Germer¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Zentrum Operative Medizin Würzburg

Zielsetzung: Als Aktivatoren vor allem chronisch inflammatorischer Vorgänge werden die Toll-like Rezeptoren (TLR) bei der Karzinogenese und Tumorprogression unterschiedlich bewertet. Die Bedeutung endosomaler TLR7 und TLR8 Überexpression ist für das Tumorzellwachstum beim Pankreaskarzinom bislang weitgehend ungeklärt.

Methodik: TLR7 und TLR8 als natürliche Rezeptoren für virale Einzelstrang RNA wurden neben NF- κ B, COX-2 und dem Erk-Signalweg auf ihre Expressionen in Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom der UICC Stadien II und III (n=44), mit alleiniger chronischer Pankreatitis (n=8) und im Normalgewebe (n=8) sowie in der humanen, Lentiviral-induzierten TLR7 oder TLR8-exprimierenden Tumorzelllinie PANC1 immunhistochemisch, im Western Blot und in der RT-qPCR vergleichend analysiert. Ferner wurden die Proliferationskapazitäten TLR7 und TLR8-exprimierender PANC1 Zellen unter TLR7 und -8 Stimulation mit dem TLR7 und -8 Agonisten R848 überprüft.

Ergebnisse: In den Tumoren operierter UICC II/III Patienten zeigte sich Tumorzell-assoziiert wie bei Patienten mit chronischer Pankreatitis eine verstärkte TLR7 und -8 Expression (je $p < 0,001$). Die Stimulation mit R848 führte in den stabil TLR7 und -8 exprimierenden humanen PANC-1 Zellen zu einer nukleären NF- κ B-Aktivierung und COX-2 Überexpression, wie auf Protein- und Genebene verstärkt in den Patiententumoren zuvor beobachtet. Dieses resultierte in verbessertem PANC-1 Tumorzellüberleben ($p < 0,01$) ohne und auch mit dem Zytostatikum 5-Fluorouracil im MTS Assay, was eine verstärkte Chemotherapieresistenz in den PANC-1 Tumorzellen vermuten lässt. Ein Silencing der TLR7 und -8 Expression in PANC-1 Karzinomzellen regulierte die Tumorzellproliferation verglichen ohne TLR7 und -8 Knock-down in den Zellen herunter (16,7% und 18,2%), was einen direkten TLR7 und -8 vermittelten Effekt auf die Tumorzellproliferation nahe legt.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung chronischer TLR7 und TLR8 Überexpression in den Tumorzellen für die Karzinogenese und das Tumorwachstum im Pankreaskarzinom. Vor einer klinischen Evaluation mittlerweile verfügbarer Toll-like Rezeptor Agonisten ist diese Strategie folglich besonders auf mögliche Nachteile bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms kritisch weiter zu prüfen.