

## **HS-10.1 Die Charakterisierung der Interaktion von Nerven- und Sternzellen im Pankreaskarzinom (W)**

R. Göß<sup>1</sup>, D. Dischl<sup>1</sup>, S. Teller<sup>1</sup>, I. E. Demir<sup>1</sup>, H. Friess<sup>1</sup>, G. O. Ceyhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar München

**Zielsetzung:** Pankreatische Sternzellen/PSC haben sich in den letzten Jahren als Quelle der desmoplastischen Umbauprozesse im Pankreaskarzinom/PCa herauskristallisiert. Nach Aktivierung beginnen sie zu proliferieren, migrieren und produzieren Komponenten der extrazellulären Matrix sowie Zytokine. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass die neurale Invasion und die pankreatische Neuroplastizität in den desmoplastischen Arealen am prominentesten war. Gegenstand dieser Untersuchungen war daher die Charakterisierung der Nerven-Karzinom-Sternzell-Interaktionen im PCa.

**Methodik:** PSC wurden aus dem Pankreas von Wistar-Ratten gewonnen. Nach Stimulation mit TGF $\beta$  bzw. einer Kultur unter hypoxischen Bedingungen wurden die PSC lysiert und die Expression neurotropher Faktoren und deren Rezeptoren auf Proteinebene, durch Western Blotting, und auf mRNA-Ebene, durch qRT-PCR, im Vergleich zu unbehandelten PSC bestimmt. Zur Untersuchung der Beeinflussung der Neuroplastizität wurden Spinalganglien/DRG aus neugeborenen Wistar-Ratten isoliert. Die Zellen der DRG wurden mit den Zellkultur-Überständen ruhender und aktivierter PSC behandelt und anschließend die Parameter Neuritenlänge, Axonverzweigung und Gliadichte gemessen.

**Ergebnis:** PSC produzieren Rezeptoren der GDNF-Familie/GFR $\alpha$  sowie deren Liganden und verändern nach ihrer Aktivierung das Expressionsmuster der neurotrophen Faktoren Neurturin und Artemin in Richtung aktiver Formen, während die Expression der zugehörigen GFR $\alpha$  unverändert bleibt. Setzt man PSC den im Tumorstroma herrschenden Bedingungen wie Hypoxie oder erhöhter TGF $\beta$ -Konzentration aus, werden sie aktiviert. Zellkultur-Überstände dieser aktivierten PSC führen zu einer erhöhten Neuritenlänge und einer verstärkten Axonverzweigung in DRG-Neuronen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen.

**Schlußfolgerung:** Aktivierte PSC verändern das Expressionsmuster neurotropher Faktoren, beeinflussen die Neuroplastizität von Neuronen isolierter DRG und können somit eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von pankreatischer Neuropathie und Schmerz im PCa spielen.