

HS-10.2 Parasympathomimetika hemmen das Pankreaskarzinom-Zellwachstum durch Unterdrückung der MAPK-Phosphorylierung in vitro und in vivo (W)

P. L. Pfitzinger¹, I. E. Demir¹, E. Tieftrunk¹, K. Wang¹, H. Friess¹, Güralp O. Ceyhan¹

¹Klinikum Rechts der Isar der TU München

Ziele: Der Nervus vagus und das parasympathische Nervensystem spielen nicht nur eine Rolle in der Regulierung der Physiologie des Pankreas, sondern besitzen auch einen hemmenden Effekt auf akute und chronische Entzündungsprozesse. Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen der chronischen Entzündung und Karzinogenese ist es deshalb denkbar, dass das parasympathische Nervensystem auch einen Einfluss auf die pankreatische Karzinogenese haben kann. Die Ziele dieser Studie waren deshalb die möglichen Wirkungen des parasympathischen Nervensystems auf die Proliferation und Invasion des Pankreaskarzinoms (PK) in vitro und in vivo zu untersuchen und die damit verbundene Aktivierung von intrazellulären Signalwegen darzustellen.

Methodik: Humane PK-Zelllinien wurden in vitro mit direkten und indirekten Parasympathomimetika (PSM) (Carbachol, Physostigmin und Pyridostigmin) behandelt und auf ihre Proliferation hin mit Hilfe des 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid- (MTT)-Assays, und auf ihre Invasivität hin im Matrigel Invasionsassay untersucht. Der Ausmaß der Phosphorylierung von p44/42 Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) wurde unter dem Einfluss von indirekten und direkten PSM mittels Immunoblot-Analysen ermittelt. In einem in vivo-Xenograft-Versuchsmodell wurden PK-Zellen subkutan in Crl:NMRI-Foxn1^{nu}-Nacktmäuse injiziert und die Tumorfläche und Metastasierung nach Behandlung mit indirekten PSM verglichen.

Ergebnis: Die Behandlung von PK-Zellen mit sowohl indirekten als auch direkten PSM führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der Proliferation und der Invasivität von PK-Zellen. Diese Unterdrückung der Tumorigenität der PK-Zellen war mit einer verminderten intrazellulären Phosphorylierung von p44/42 MAPK assoziiert. Sowohl die prophylaktische, als auch die therapeutische subkutane Applikation von Physostigmin führte zur Reduktion der Tumormasse und des invasiven Tumorzellwachstums bei einem Xenograft-Modell des PK.

Schlussfolgerung: Die systemische Verabreichung von PSM hemmt die Proliferation und Invasivität von PK-Zellen durch Suppression der intrazellulären Phosphorylierung von p44/42 MAPK-Signalweges. Daher stellt die pharmakologische Aktivierung des parasympathischen Nervensystems einen neuen potentiellen Therapieansatz beim PK dar.