

HS-10.8 Die Hypoxie und Neuroinflammation führen zu einer Interleukin-6-vermittelten Schwannzell-Aktivierung im Pankreaskarzinom (W)

E. Tieftrunk¹, I. E. Demir¹, S. Schorn¹, Magdalena U. Kurkowski¹, H. Algül¹, H. Friess¹, Güralp O. Ceyhan¹

¹Klinikum rechts der Isar der TU München

Zielsetzung: Das Pankreaskarzinom (PCa) ist durch eine ausgeprägte intrapankreatische Neuropathie und neuropathische Schmerzen charakterisiert. In dieser Studie stellten wir uns die Frage, ob es im PCa zu einer Aktivierung der Gliazellen der peripheren Nerven, der Schwannschen Zellen (SZ), kommt und welcher mögliche Signalweg diese Veränderungen vermitteln kann.

Methoden: SZ wurden unter Hypoxie und in Pankreaskarzinomzell -(PCC)-Überständen oder in Ko-Kultur mit PCC und T-Lymphozyten kultiviert und mittels Immunoblot, MTT-Viabilitätsassay, Multiplex-Luminex-ELISA und Zellflächenmessung untersucht. Nerven im PCa und normalen Pankreas (NP) wurden auf ihre Immunoreaktivität für glial-fibrillary-acidic-protein (GFAP), hypoxia-inducible-factor-1alpha (HIF-1 α) und Carboanhydrase-IX (CA-IX) untersucht. SZ-Verteilung und -Häufigkeit in konditionalen PCa-Mausmodellen wurde nach *in vivo*-Blockade des Interleukin-6-Signalweges analysiert.

Ergebnisse: Unter Hypoxie kommt es zu einer Hochregulation der Intermediärfilamente GFAP, Nestin und Vimentin und pro-inflammatorischer Zytokine aus den SZ. Die Nerven im Pankreaskarzinom sind immunoreaktiv für die Hypoxiemarker HIF-1 α und CA-IX, deren Ausprägung mit der GFAP-Gehalt in den Nerven korreliert. Die PCC-Überstände führten zu einer Hochregulation von GFAP und Nestin in den SZ, einer zellulären Hypertrophie (Stellatisierung) und einer Proliferationssteigerung. Immunhistochemisch korrelierte der Schweregrad der pankreatischen Neuritis mit dem GFAP-Gehalt der Nerven. Die Blockade von Interleukin -6 (IL-6), aber nicht von IL-1beta, in den PCC-Überständen unterdrückte die Hochregulation von GFAP und Nestin. GFAP/Sox10-doppelt-positive SZ wurden um pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN) von Ptf1a-Cre;Kras^{G12D}-Mäusen, jedoch nicht um PanINs von Ptf1a-Cre;Kras^{G12D};IL6^{-/-}-Mäusen gefunden. Interessanterweise hatte die Blockade des IL-6-Transsignallings in Ptf1a-Cre;Kras^{G12D};sgp130^{tg}-Mäusen keine Einfluss auf die SZ-Anhäufung um PanIN-Läsionen.

Schlussfolgerung: Die Schwannschen Zellen im Pankreaskarzinom zeigen die typischen Merkmale einer reaktiven Gliose, welche durch den klassischen IL-6-Signalweg induziert wird.