

PS-1.6 Pankreaskarzinomzellen unterdrücken durch CXCR4/CXCR7-vermittelte Schwannzell-Aktivierung die abdominelle Schmerzempfindung (W)

I. Demir¹, K. Kujundzic¹, Ö. Saricaoglu¹, P. Pfitzinger¹, E. Tieftrunk¹, M. Kurkowski¹, H. Algül¹, H. Friess¹, G. Ceyhan¹

¹Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Zielsetzung: Neurale Invasion (NI) ist ein unabhängiger prognostischer Faktor fürs krankheits-freie, progressions-freie, und gesamte Überlebensdauer beim Pankreaskarzinom (PCa). In unseren aktuellen Studien konnten wir zeigen, dass periphere Gliazellen, d.h. die Schwannschen Zellen (SZ), zu den PCa-Vorläuferläsionen migrieren und die NI initiieren. In dieser Studie wurde die Rolle der CXCL12-CXCR4-CXCR7 Chemokin-Rezeptor-Achse als ein potentieller Mediator dieser Glia-Tumorzell-Interaktion im PCa untersucht.

Methodik: Die Expression von CXCL12, und dessen Rezeptoren CXCR4 und CXCR7 wurde in humanen SZ, in SZ-PCa-Zell-Ko-Kulturen, und in humanen PCa-Geweben auf RNA- und Proteinebene untersucht und mit dem Schmerzempfinden der PCa-Patienten korreliert. In neu etablierten 3D-SZ-Outgrowth-Assays wurden native SZ sowie SZ aus gliazell-spezifischen CXCR4-knockout-Mäusen (GFAP-Cre^{ERT2};CXCR4^{lox/lox}) in Bezug auf ihre Migration zu PCa-Zellen mittels Live-Imaging analysiert. Es wurde eine neue Mauslinie (Ptf1a-Cre;LSL-Kras^{G12D};CXCL12^{lox/lox}, kurz "KC12") generiert, in der pankreas-spezifisch das Chemokin CXCL12 genetisch depletiert wurde. Diese neue KC12-Mauslinie wurde in Bezug auf SZ-Chemoattraktion zu PanIN-Läsionen sowie bezüglich abdomineller Mechanosensitivität verglichen untersucht.

Ergebnisse: PCa-Zellen sezernierten CXCL12, welches eine starke chemoattraktive Wirkung auf humane, CXCR4- und CXCR7-exprimierende SZ ausübte. Die konstitutive CXCR4- sowie CXCR7-Expression in humanen SZ wurde durch deren Ko-Kultur mit PCa-Zellen hochreguliert. Die gliazell-spezifische Depletion des CXCR4-Rezeptors unterbrach die gliale Chemoattraktion zu PCa-Zellen im 3D-SZ-Outgrowth Assay. In KC12-Mäusen war die SZ-Chemoattraktion zu PCa-Vorläuferläsionen stark unterdrückt. Zudem wiesen KC12-Mäuse mit intrapankreatischem CXCL12-Mangel und fehlender SZ-Aktivierung eine deutlich stärkere Mechanosensitivität am Abdomen auf. Die Zunahme der abdominellen Sensitivität nach Unterdrückung der SZ-Aktivierung korrelierte mit verminderter CXCR4- und CXCR7-Expression in den Tumornerven von PCa-Patienten mit zunehmenden Schmerzen.

Schlussfolgerung: Die Aktivierung von SZ durch das Chemokin CXCL12 aus den PCa-Zellen führt zur Analgesie im PCa. Diese tumor-vermittelte Unterdrückung der Schmerzen stellt eine neuartige Erklärung für mangelnde Symptome in den frühen Stadien des PCa dar.