

## **CF-5.2 Stimulation von Tumorzellproliferation und -migration über den Fractalkine/CX3CR1-pathway beim Pankreaskarzinom**

M. Weniger<sup>1</sup>, J. D'Haese<sup>2</sup>, J. Winckler<sup>2</sup>, P. Pfitzinger<sup>2</sup>, I. Demir<sup>2</sup>, F. Bergmann<sup>3</sup>, M. Büchler<sup>3</sup>, N. Giese<sup>3</sup>, H. Friess<sup>2</sup>, G. Ceyhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Universität München

<sup>2</sup>Klinikum rechts der Isar, München

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg

### Zielsetzung:

Beim Pankreaskarzinom zeigt sich in bis zu 100% der Fälle eine Perineuralinvasion (PNI), welche eine wichtige Route der Fernmetastasierung und einen wichtigen Ursprung von Lokalrezidiven darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass Fractalkine und sein Rezeptor CX3CR1 mit der PNI beim Pankreaskarzinom assoziiert sind. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Expression von Fractalkine/CX3CR1 und der Tumorzellproliferation- und -migration beim Pankreaskarzinom.

### Methodik:

Die Rolle von Fractalkine und CX3CR1 in der Pathophysiologie des Pankreaskarzinoms wurde mittels Real-time PCR, Immunhistochemie, MTT-assay, Scratch-assay und Westernblot an humanen Präparaten und den Zelllinien Su686, T3M4, AsPC und PanC1 untersucht. Als möglicher downstream-pathway wird p-ERK untersucht.

### Ergebnisse:

Mittels Real-time PCR und Immunhistochemie konnte eine signifikante Überexpression von CX3CR1 im humanen Pankreaskarzinom gezeigt werden. Daneben korrelierte hier die Fractalkine-Expression mit dem Schweregrad der PNI. Im MTT-assay konnte eine signifikante Stimulation der Proliferation durch Fractalkine sowie eine Hemmung der Proliferation durch CX3CR1 blockierende Antikörper gezeigt werden. Die Zellmigration zeigte sich im Scratch-assay nach Gabe von CX3CR1 blockierenden Antikörpern signifikant gehemmt. Stimulation von T3M4-Zellen mittels Fractalkine führte zu einer signifikanten Steigerung der p-ERK Expression im Westernblot, was durch Gabe von CX3CR1 blockierenden Antikörpern gehemmt werden konnte.

### Schlussfolgerung:

CX3CR1 wird im Pankreaskarzinom signifikant überexprimiert. Stimulation dieses Rezeptors über das Chemokin Fractalkine führt zu gesteigerter Proliferation und Migration von Pankreaskarzinomzellen. Als möglicher downstream-pathway wurde p-ERK identifiziert. Fractalkine und CX3CR1 erscheinen somit als lohnenswerte neue Targets in der Therapie des Pankreaskarzinoms.