

Entschlüsselung der Rolle von myeloiden Immunzellen in der Kontrolle des Tumormetabolismus im duktalem Adenokarzinom der Pankreas

Beim Bauchspeicheldrüsenkrebs (duktales Adenokarzinom der Pankreas), handelt es sich um eine bösartige Tumorerkrankung mit einer verheerenden Prognose. Durch eine steigende Inzidenz und eine unverändert hohe Todesrate wird das Pankreaskarzinom bereits ab 2030 die zweithäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen sein. Die Diagnose erfolgt meist in einem fortgeschrittenen Stadium. Viele Tumore haben zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen (Tochtergeschwülste) in anderen Körperregionen gebildet, welche die Prognose weiter verschlechtern. Der wichtigste Baustein neben der operativen Entfernung des Tumors stellt die Chemotherapie dar. Trotz einer intensiven Chemotherapie (FOLFIRINOX oder Gemcitabin/Nab-Paclitaxal) ist das Ansprechen vieler Patienten bereits initial begrenzt oder es entstehen im Verlauf Resistenzen, da die Krebszellen Wege finden, um die Wirkung der Chemotherapie auszuhebeln. Begünstigt wird die Entstehung der Resistenzen durch Veränderungen im Tumormetabolismus. Im Pankreaskarzinom spielt hierbei die Erhöhung der Autophagie eine zentrale Rolle.

Bei der Autophagie handelt es sich um eine Art Recyclinganlage der menschlichen Zelle, die es dem Tumor erlaubt in einer Nährstoffarmen Umgebung zu überleben. Dieser Mechanismus hat nicht nur Relevanz in der Vermittlung von Resistenzen gegenüber klassischer Chemotherapie, sondern auch gegenüber moderner Therapieansätze wie einer Immuntherapie. Hierunter versteht man eine Therapie, in der das eigene Immunsystem genutzt wird, um gegen den Tumor zu arbeiten.

Das Wissen über die Rolle des Immunsystems in Tumorerkrankung hat in den letzten 10 Jahren stark zugenommen. Immunzellen die in Tumore einwandern, können den Tumor sowohl bekämpfen als auch dessen Wachstum fördern.

Einen Großteil der Immunzellen im Bauchspeicheldrüsenkrebs bilden die sogenannten myeloiden Immunzellen. Hierbei handelt es sich vor allem um Granulozyten und Makrophagen. Diese spielen eine zentrale Rolle in der Hemmung einer anti-Tumor Immunantwort, als auch der Förderung des Tumorwachstums.

Obwohl bereits bekannt ist, dass eine erhöhte Autophagie-Rate von herausragender Wichtigkeit für das Überleben von Pankreaskarzinomzellen ist und deren Abwehr gegen Immunzellen, ist aktuell unklar wie genau Autophagie reguliert wird. Die tumorförderlichen myeloiden Immunzellen könnten hierbei eine entscheidende Rolle spielen und soll Gegenstand dieses Forschungsprojekts werden.

Um dies genauer zu untersuchen, nutzen wir eine Kombination aus Mausmodellen und in vitro Systemen, die die Interaktion der myeloiden Immunzellen und Tumorzellen erlauben. Durch die Verwendung von genetisch veränderten Tumorzellen kann die Autophagie-Rate der Tumorzellen einfach analysiert werden.

Mit dieser Arbeit erhoffen wir uns neue Erkenntnisse über die Rolle myeloider Immunzellen in der Regulation von Autophagie zu gewinnen und hierdurch möglicherweise neue Ziele für die Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs zu generieren.