



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Identifikation invasions- und metastasierungsassoziierter Gene
des duktales Pankreaskarzinoms im orthotopen Tiermodell**

Autor: Julia Neff
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: PD Dr. med. Marco Niedergethmann

Trotz neuer Erkenntnisse in der Forschung ist das Pankreaskarzinom nach wie vor die sechsthäufigste Ursache krebserkrankter Todesfälle in Deutschland. Die infauste Prognose mit einer generellen 5-Jahresüberlebensrate von 5 % ist auf eine frühe Metastasierung und lokale Tumordinvasion zurückzuführen.

Ziel dieser Arbeit war es Gene zu identifizieren, die mit einer lokalen Tumordinvasion und einer Lebermetastasierung assoziiert werden können.

Hierbei wurden in sogenannte SCID-Mäuse (severe combined immunodeficiency) menschliche Tumorzellen (MiaPaCa-2) orthotop implantiert. Bei einem Metastasierungs- und Invasionsverhalten der humanen Situation entsprechend konnte RNA aus Primärtumor, duodenaler Tumordinvasionsfront und Lebermetastase gewonnen und mittels Genexpressionsanalyse (Microarraytechnik) weiter untersucht werden. Nach einer sogenannten Pathway-Analyse, die sich in die Overrepresentation Analysis (ORA) und in die Ingenuity Analyse aufteilte, erfolgte die Validierung mittels Immunhistologie.

In der Genexpressionsanalyse zeigten sich 1066 von 12162 Genen differentiell exprimiert. Im Vergleich Primärtumor zu Tumordinvasionsfront konnten 614 hochregulierte und 348 herunterregulierte Gene ermittelt werden. Im Vergleich Primärtumor zu Lebermetastase fanden sich 25 hochregulierte und 181 herunterregulierte Gene. Die ORA erbrachte 66 signifikant regulierte Pathways, die man biologischen Funktionen wie Zellstress, Zellproliferation, Zellkommunikation, Zytokinen und Zellmetabolismus zuordnen konnte. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede der signifikant regulierten Pathways von Primärtumor zu Tumordinvasionsfront bzw. zu Lebermetastase. Die Ingenuity Analyse ergab äquivalente Ergebnisse.

Es konnten acht Gene (*PAI-1*, *BNIP3I*, *VEGF*, *NSE*, *RGS4*, *HSP27*, *GADD45A*, *PTPN14*), sogenannte Kandidaten-Gene, nach definierten Kriterien (p -Wert $p < 10^{-6}$, $\text{Log}_2\text{FoldChange}$ -Wert $> 0,8$ bzw. $< -0,8$ und der Position im sogenannten Volcano plot) ausgewählt und mittels Immunhistochemie validiert. Es zeigte sich eine positive Korrelation zu den Microarray-Daten.

Mit Hilfe des orthotopen SCID-Maus-Modells und mittels Genexpressionsanalyse konnten Kandidaten-Gene identifiziert werden, die mit lokaler Tumordinvasion oder Lebermetastasierung assoziiert werden konnten. Anhand der Pathway-Analyse konnten die Ergebnisse der Microarray-Daten entsprechend der biologischen Funktion der Gene und deren Interaktionen auf ihre Relevanz selektioniert werden. Die so detektierten Gene könnten neben zusätzlichen Informationen für das Staging (okkulte Metastasierung) auch wertvoll für die Evaluation neuer Therapien, wie z.B. der „targeted“ Therapie, sein.