

Stefanie Zschäbitz
Dr. med.

Über Erythropoietinrezeptoren sowie die Expression und Signaltransduktion von Erythropoietin im duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. T. Welsch

Der Einsatz von Erythropoietin (Epo) bei Patienten mit Tumoranämie wird seit Jahren kontrovers diskutiert, nachdem über das gehäufte Auftreten von thrombembolischen Ereignissen sowie einen Überlebensnachteil bei denjenigen Patienten berichtet wurde, welche mit Erythropoiese-stimulierenden Medikamenten (ESAs) behandelt worden waren. Die Datenlage über die Expression von Erythropoietin-Rezeptoren (EpoR) auf der Oberfläche von Tumorzellen sowie die Funktionalität des Epo-EpoR-Signaltransduktionssystems ist inkonsistent und für das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) bislang nicht beschrieben.

150 PDAC-Patienten der Chirurgischen Klinik Heidelberg wurden hinsichtlich klinischer Parameter, sowie der Expression von Epo- und EpoR-mRNA und -Protein in Serum und Gewebe untersucht und mit gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP) verglichen. Die medianen präoperativen Hämoglobinwerte (Hb-Werte) waren bei Patienten mit CP und PDAC um 15% gegenüber den Werten der gesunden Donoren vermindert (CP: $p < 0.05$, PDAC: $p < 0.001$). 29% der untersuchten Patienten mit PDAC waren bereits vor der Resektion des Primärtumors anämisch (≤ 12 mg/dl). Ein inverser Zusammenhang zwischen Serum-Epo-Spiegel und Hb-Konzentrationen konnte aufgezeigt werden ($r = -0.46$), wobei 95% der Serum-Epo-Werte innerhalb des Referenzbereiches lagen. Hohe Serum-Epo-Werte (oberste Quartile, entsprechend ≥ 16 mU/ml) waren zwischen Patienten mit lokalisierter bzw. systemischer Tumorerkrankung (i.d.R. Lebermetastasierung) auf beide Gruppen gleichmäßig verteilt und konnten als unabhängiger prognostischer Faktor für ein verkürztes Gesamtüberleben bestätigt werden (HR 2.20, 10 vs. 17 Monate, $p < 0.05$). Von den mittels Regressionsanalyse errechneten und anhand des Hb-Wertes zu erwartenden Serum-Epo-Werten, wichen die beobachteten Werte bei Patienten mit PDAC im Vergleich zu CP-Patienten bzw. Donoren nach unten ab (Observed/Predicted-Ratio=0.85 vs. 1.0).

In gut charakterisierten PDAC-Zelllinien wurden die Expression von Epo und EpoR sowie die Funktionalität des Epo-EpoR-Signalsystems überprüft. Alle acht untersuchten PDAC-Zelllinien exprimierten Epo-mRNA, EpoR-mRNA sowie EpoR-Protein. Durch hypoxische Zellkulturbedingungen konnte eine Steigerung der EpoR-mRNA forciert werden. Das Muster der Epo-Expression in Pankreas- und Lebergewebe lieferte Hinweise auf eine ektope Freisetzung von Epo aus Kapillaren, Vasa vasorum und Hepatozyten, welche möglicherweise durch Tumorzellen reguliert sein könnte. Während ein Großteil des EpoR-Proteins vermutlich im endoplasmatischen Retikulum zurückgehalten wird, konnte für die PDAC-Zelllinie Panc-1 EpoR auch membranständig nachgewiesen werden. *In vitro* wurde die Funktionalität des EpoR nach Epo-Applikation überprüft. Die Stimulation mit Epo führte in der Zelllinie Panc-1 nach Serumdeprivation zu einer Aktivierung des PI3K/Akt-Signalweges. Effekte von Epo auf den Phosphorylierungsstatus von STAT5, die NFkB-Untereinheit p65, Zytotoxizität, Chemosensitivität und Invasivität

wurden in den PDAC-Zellen hingegen nicht beobachtet. Die Koexpression der löslichen Isoform des EpoR (sEpoR), die Epo zu antagonisieren vermag, könnte für diese Effekte verantwortlich sein.

Mit dieser Arbeit wurde erstmals die Expression von funktionellen EpoRs in Pankreaskarzinomzelllinien sowie von Epo- und EpoR-Protein in Tumorgewebe von PDAC-Patienten bestätigt. Höhere Serum-Epo-Werte wirken einer Anämie entgegen, waren jedoch mit einem verschlechterten Outcome für PDAC-Patienten assoziiert. Weitere Studien müssen klären, ob das Überschreiten eines Serum-Epo-Schwellenwertes (z.B. ≥ 16 mU/ml) durch endogene Freisetzung von Epo oder exogene Applikation von ESAs zu einer Tumorprogression prädisponiert oder diese begünstigt.