

Uta Lena Bolstorff

Dr. med.

Nachweis und Bedeutung von zirkulierenden microRNAs im Serum von Patienten mit einem Pankreas- oder einem kolorektalen Karzinom

Fach/ Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Reißfelder

Das Pankreaskarzinom hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 5 % nach wie vor in vielen Fällen eine infauste Prognose. Insbesondere aufgrund fehlender Frühsymptome wird die Diagnose oftmals erst im fortgeschrittenem Stadium gestellt, in dem weniger als 20% der Patienten primär einer kurativen Tumorresektion zugeführt werden können. Auch dem kolorektalen Karzinom, das aktuell die häufigste Krebserkrankung in Europa darstellt, fehlt häufig eine Frühsymptomatik, hier konnten in den letzten Jahren durch das Ausdehnen der Tumorstudien jedoch große Fortschritte in der Früherkennung gemacht werden. Für beide Karzinome gilt, dass sie sich in den meisten Fällen aus Vorstufen entwickeln. microRNAs mit ihren vielfältigen genregulatorischen Funktionen sind dabei eng mit der Karzinogenese verknüpft und bilden mit ihren tumorspezifischen Expressionsmustern einen neuen Ansatzpunkt auf der Suche nach potentiellen Biomarkern. Daneben scheinen microRNAs auch beim individuellen Therapieansprechen eine Rolle zu spielen und könnten damit durch Früherkennung und verbesserte Therapieoptionen zu einer Optimierung der Prognose der Patienten mit einem kolorektalen oder Pankreaskarzinom beitragen.

Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der Serum-Expression verschiedener microRNAs zwischen Patienten mit einem Pankreas- bzw. einem kolorektalen Karzinom und gesunden Kontrollprobanden. Zusätzlich wurde die miRNA-Serumexpression bei den Karzinompatienten auf Zusammenhänge mit anderen klinisch-pathologischen Parametern und schließlich in Überlebensanalysen auf ihren prognostischen Wert untersucht.

Nach Durchführung eines Microarrays mit den Seren von jeweils 12 Personen der drei verschiedenen Gruppen und entsprechender Literaturrecherche erfolgte für eine Auswahl an microRNAs eine Expressionsanalyse mittels qPCR. Hierbei zeigten sich bei den Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas im Serum signifikant höhere Werte von miR-194 verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden, während miR-181c

bei den Karzinompatienten signifikant niedriger exprimiert schien. Für miR-30a*, miR-21, miR-210 und miR-501-3p konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede festgestellt werden. Die miRNA-Expressionsanalyse beim kolorektalen Karzinom ergab signifikant niedrigere Serumlevel von miR-92a und miR-181c bei den Karzinompatienten, wohingegen für miR-15a*, miR-21, miR-23a, miR-29a, miR-106b*, miR-146a, miR-210, miR-221, miR-222, miR-493 und miR-632 keine signifikanten Expressionsunterschiede gezeigt werden konnten.

Während beim Pankreaskarzinom keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der miRNA-Expression und verschiedenen anderen klinisch-pathologischen Variablen nachgewiesen werden konnte, zeigten sich beim kolorektalen Karzinom mehrere signifikante Korrelationen.

In den univariaten Analysen ließ sich weder beim Colonkarzinom noch beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas ein signifikanter Einfluss der microRNA-Expression im Serum auf das Gesamtüberleben feststellen. Die multivariaten Analysen beim Pankreaskarzinom identifizierten hohe miR-21 Serumlevel als negativen Prädiktor in Bezug auf das Gesamtüberleben. Beim kolorektalen Karzinom ergaben die multivariaten Analysen eine signifikante inverse Korrelation zwischen Überlebenszeit und den Serumleveln von miR-15a* und miR-210, während eine höhere Serumexpression von miR-493 mit einer signifikant besseren Prognose einherging.

Zusätzlich wurde beim kolorektalen Karzinom die microRNA-Expression von miR-15a*, miR-21, miR-29a, miR-92a, miR-181c und miR-210 in Lymphozyten und mononukleären Zellen des peripher-venösen Blutes und in Tumor und normalem Colonepithel untersucht. In den Lymphozyten und PBMC's der Karzinompatienten waren miR-92a, miR-181c und miR-210 verglichen mit gesunden Kontrollprobanden signifikant niedriger exprimiert. Im Tumor waren verglichen mit dem unveränderten Colongewebe alle miRNAs hochreguliert, davon fünf signifikant. Für beide Kompartimente konnten allerdings weder signifikante Zusammenhänge zwischen der miRNA-Expression und anderen klinisch-pathologischen Parametern noch ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass microRNAs im Serum als potentielle Biomarker sowohl in der Diagnostik als auch zur genauen Prognoseabschätzung beim Pankreas- und beim kolorektalen Karzinom von Nutzen sein können. Aufgrund der auch in der Literatur teils widersprüchlichen Ergebnisse sind allerdings weitere Studien nötig, um die Bedeutung einzelner microRNAs genauer evaluieren zu können.