

Fabian Matthias Ruping
Dr. med.

Kompartimentspezifische Expressionsanalyse potenzieller Biomarker und Evaluation als Diagnose- und Prognosemarker beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Fach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Weitz

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas zählt zu den aggressivsten, soliden Tumoren mit einem medianen Überleben von 5-8 Monaten nach Diagnosestellung. Ein Grund für das schlechte Ansprechen ist einerseits das aggressive Wachstum, andererseits die oft späte Diagnosestellung. Biomarker zur Verbesserung der Diagnostik mit der Möglichkeit einer früheren Diagnosestellung und zur besseren Prädiktion könnten zur positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufes und ggf. zu einer höheren Überlebensrate beitragen.

Biomarker können aus verschiedenen Quellen gewonnen werden. Eine wenig invasive Möglichkeit ist die Analyse des Blutes. Außerdem können Gewebeprobe aus dem Tumorgewebe untersucht werden. Es zeichnete sich in den letzten Jahrzehnten ab, dass nicht nur die Karzinomzellen des Pankreaskarzinoms, sondern auch das peritumorale Stromagewebe das Tumorstromawachstum beeinflussen.

Aus diesem Grund wurden Serumproben, Karzinomzellen und Stromagewebe von Patienten mit Pankreaskarzinom nach Separation des Gewebes mittels Laserdissektionsmikroskopie in einem Multiplex-Assay analysiert und mit Proben gesunder Probanden verglichen.

Untersucht wurden potenzielle Biomarker, die über unterschiedliche Prozesse die Tumordissemination, Invasion und Metastasierung beeinflussen. Es wurden Transkriptionsfaktoren, die an der epithelial-mesenchymalen Transition der Karzinomzellen beteiligt sind (PAX3, PAX5, E2F1, TFIID, HIF-1, SMAD, STAT1, STAT3, STAT4, STAT5) und Tumorstroma-assoziierte und die extrazelluläre Matrix beeinflussende Proteine (TIMP1, TIMP2) ausgewertet. Durch die getrennte Analyse von Tumor- und Stromagewebe konnten die potenziellen Biomarker in ihrem jeweiligen Kompartiment untersucht werden.

In der Auswertung zeigte sich, dass alle gefundenen, potenziellen Biomarker aus dem Patientenserum analysiert werden konnten.

STAT4 und TIMP2 konnten erstmals als mögliche Biomarker mit diagnostischem Potenzial beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas beschrieben werden.

TIMP1 wurde als vielversprechender Marker mit diagnostischem Wert bestätigt.

Als Biomarker mit potenziell prognostischer Relevanz wurden PAX3 beim Pankreaskarzinom erstbeschrieben und STAT3 und TIMP1 als potenzielle Biomarker bestätigt. TIMP1 war in der multivariaten Analyse zusätzlich ein unabhängiger Einflussfaktor.

Zusammenfassend konnten mehrere potenzielle Biomarker mit diagnostischer und prognostischer Relevanz gefunden werden, die vorausgesetzt der Bestätigung in weiteren Studien das Überleben durch eine frühzeitige Diagnose bzw. über die Abschätzung der Prognose und dadurch ggf. einer Therapieanpassung verlängern könnten.