

Sandra Pavicevic
Dr. med.

Upregulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 enhances hepatocyte chemoprotection

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Das kolorektale Karzinom ist die dritthäufigste Ursache für Krebs Tod weltweit. Aufgrund des venösen Abflusses des Dick- und Enddarms über die Pfortader stellt die Leber die häufigste Prädilektionsstelle für Metastasen des kolorektalen Karzinoms dar, so dass bis zu 50 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen entwickeln. Die chirurgische Resektion des Primärtumors und der Lebermetastasen ist weiterhin die einzige kurative Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Dennoch zeigen sich initial irresektable Metastasen bei bis zu 25 % der Patienten. Diese Patienten werden meistens mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt, die sich als eine effiziente Methode zum Downstaging von Metastasen etabliert hat. Die Chemotherapie geht allerdings mit möglichen schwerwiegenden Komplikationen einher, unter anderem dem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Chemotherapie-assoziierten Leberversagens, sowie der erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen.

Das Hauptziel dieser Promotionsarbeit war es die mutmaßliche protektive Wirkung des Enzyms PDK4 gegen Chemotherapie-induzierte Zytotoxizität unter Verwendung von murinen und humanen Hepatozyten *in vitro* zu untersuchen. Anschließend wurde der prognostische Stellenwert der hepatischen und tumoralen PDK4 Expression in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen untersucht.

Die Hochregulierung von PDK4 mittels CRISPR/Cas-System resultierte in einer erhöhten Viabilität und Proliferation muriner und humaner Hepatozyten bei gleichzeitiger Behandlung mit 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin. Zusätzlich konnte durch pharmakologische Induktion von PDK4 mittels Fenofibrat der gleiche chemoprotektive Effekt erreicht werden. Im Gegensatz dazu verstärkte der Knock-down von PDK4 die Chemotherapie-induzierte Zytotoxizität. Die PDK4-vermittelten chemoprotektiven Effekte auf Hepatozyten beruhten am wahrscheinlichsten auf einer verminderten Bildung mitochondrialer reaktiver Sauerstoffspezies. Murine Hepatozyten, die PDK4 überexprimierten, produzierten signifikant weniger reaktive Sauerstoffspezies im Vergleich zu Kontrollzellen. Immunohistochemische Untersuchungen an Lebern von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zeigten ebenfalls weniger oxidative Zell- und DNA-Schäden in Hepatozyten mit erhöhter PDK4 Expression. Zusammenfassend bestätigten diese Ergebnisse die Hypothese, dass PDK4 die Chemotherapie-induzierte Zytotoxizität und den damit verbundenen oxidativen Zellschaden reduziert, und dadurch das Überleben der Leberzellen im Rahmen einer Chemotherapiebehandlung *in vitro* verbessert.

Die pharmakologische Induktion der PDK4 Expression in murinen und humanen kolorektalen Karzinomzellen führte ebenfalls zu einer erhöhten Zellviabilität und -proliferation unter gleichzeitiger Behandlung mit 5-FU oder Oxaliplatin. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die chemoprotektiven Effekte von PDK4 nicht auf Hepatozyten begrenzt sind. Diese Ergebnisse konnten mit klinischen Daten von Patienten, die an einem primärem Kolonkarzinom und Lebermetastasen erkrankt waren, bestätigt werden. Erhöhte PDK4 Expression im kolorektalen Tumorgewebe korrelierte mit einem reduzierten Gesamtüberleben der Patienten. Im Gegenteil dazu hatte weder die PDK4 Expression in gesunder Kolonschleimhaut noch in kolorektalen Lebermetastasen einen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Der PDK4-vermittelte

tumorfördernde Effekt steht somit der protektiven Wirkung von PDK4 auf gesunde Hepatozyten entgegen. Daher ist es unbedingt nötig, die Möglichkeiten einer zell- und gewebespezifischen und gezielten Überexpression von PDK4 zukünftig genauer zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PDK4 eine protektive Wirkung auf Hepatozyten hat, indem es dem intrazellulären oxidativen Stress entgegenwirkt und Chemotherapie-induzierte Zellschäden verringert. Dadurch wird das Überleben der Leberzellen unter aggressiver Chemotherapiebehandlung ermöglicht. Bei der Auswahl von Patienten für neoadjuvante Chemotherapie könnte PDK4 demnach als prädiktiver Marker genutzt werden, um diejenigen Patienten mit dem geringsten Risiko für Chemotherapie-induziertes Leberversagen zu selektionieren. Weitere Studien sind nötig, um das volle klinische Potential der hepatischen PDK4 Überexpression und die mögliche Anwendung als prognostischen und prädiktiven Biomarker für Patienten mit multimodaler Therapie für kolorektale Lebermetastasen zu erforschen.