

Niall John George Brindl

Dr. med.

Identification and validation of tumour-associated autoantibodies for diagnosis and differential diagnosis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and pancreatic ductal adenocarcinoma

Fach/Einrichtung: Chirurgie, Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Klaus Felix

Die Identifizierung diagnostischer Biomarker ist von entscheidender Bedeutung, um die frühzeitige Diagnose von Bauchspeicheldrüsenkrebs (PDAC) zu verbessern und die Rate der heilbaren, resektablen Tumoren zu erhöhen. Patienten mit intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) haben bekanntermaßen ein erhöhtes Risiko, an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken. Da IPMN von einer geringgradigen Dysplasie bis hin zu invasivem Krebs reichen können, ist es wichtig, eine zuverlässige Methode zur Vorhersage bösartiger Läsionen zu finden. Die Identifizierung von Markern, die eine Unterscheidung zwischen nicht-invasiven und invasiven IPMN und der Progression zu PDAC ermöglichen, kann helfen, die Überlebensrate der Patienten zu verbessern, die an Bauchspeicheldrüsentumoren erkranken. Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen IPMN mit niedrigem und hohem Risiko ist erforderlich, um jene mit bösartigem Potenzial effektiv zu erkennen, um eine rechtzeitige Behandlung zu ermöglichen und in der Folge das Risiko der Progression in invasive Formen zu verringern. Ebenso ist eine genaue Unterscheidung bösartiger Vorstufen von ihren noch gutartigen Stadien notwendig, um zu vermeiden, dass Patienten der Morbidität und Mortalität verfrühter pankreatischer Operationen ausgesetzt werden.

Ziel dieser Studie war es, das Vorhandensein von autoreaktiven Antikörpern in verschiedenen IPMN-Graden zu untersuchen, um ihr Potenzial als Serummarker für die Risikostratifizierung von IPMN zu bewerten.

Die retrospektive Autoantikörper-Screening-Studie wurde an einer Kohorte von 187 Patienten mit verschiedenen pathohistologisch verifizierten IPMN-Progressionsstadien durchgeführt, die von niedriggradigen Dysplasien zu IPMN mit assoziierten invasiven Karzinomen reichten. Diese wurden untereinander sowie mit 137 PDAC-Frühstadien und 54 gesunden Kontrollen verglichen. Mit einer am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) entwickelten Multiple-Spotting-Technik wurden Protein-Microarrays erstellt. Bei dieser Methode wird ungebundene cDNA verwendet, um rekombinante Proteine auf den mit Epoxysilan beschichteten Objektträgern zu synthetisieren. So entsteht eine kovalente Bindung des Proteins mit der Array-Oberfläche.

Die hausintern hergestellten Protein-Microarrays, die aus 249 ausgewählten rekombinanten menschlichen Proteinen in voller Länge mitsamt Positiv- und Negativkontrollen bestehen, wurden für die Analyse perioperativer Serumproben und die Erstellung von Autoantikörperprofilen verwendet.

Unter den 249 Kandidaten wurden 14 autoreaktive Gene identifiziert und spezifische Autoantikörper-Muster gefunden, um zwischen Entitäten und Krankheitsstadien zu unterscheiden. Auf den identifizierten Antigenen basierende Vorhersagemodelle für die Differentialdiagnose von Pankreaserkrankungen ermöglichten die Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen, IPMN mit gering- und hochgradigen Dysplasien, und IPMN mit assoziiertem invasiven Karzinom. Die 14 identifizierten Autoantigene mit der höchsten Vorhersagekraft werden von folgenden Genen kodiert: ANXA4, CCKBR, CD99L2, CFI, FXYD7, GPR173, GPR3, HCFC1R1, HDAC3, PRDX2, RPL22, SLC22A15, TOR1B, TP53.

Die identifizierten Autoantigene haben das Potenzial, das Malignitätsrisiko bei Patienten mit IPMN frühzeitig zu erkennen. Ihre Zusammenstellung als Multiplex-Test könnte ein schnelles und kosteneffizientes Instrument für die Risikostratifizierung darstellen und in Kombination mit den bereits bekannten Verfahren die Einstufung der Malignität von IPMN verbessern.