

Niels Wolfgang Siegel
Dr. med.

Die Expression von DYNLL2, MSI2 und CUEDC1 auf Chr17q22 in den molekularen Subtypen des Pankreaskarzinoms

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

Das Pankreaskarzinom ist eine aggressive Krebsentität und wird sich bis zum Jahr 2030 bis zur zweithäufigsten Krebstodesursache entwickeln. Die transkriptionellen molekularen Subtypen, Classical und Basal-like, sind mit der Aggressivität, dem Therapieansprechen und der Prognose assoziiert. Ihre genomischen Determinanten sind jedoch noch weitgehend unbekannt. In Vorarbeiten der Arbeitsgruppe wurde eine Kohorte an Organoiden sequenziert und mittels des GISTIC Algorithmus auf Kopienzahlvariationen untersucht. Dadurch wurde der bei den Subtypen unterschiedlich deletierte und amplifizierte Genlokus 17q22 mit den sich dort befindlichen Genen DYNLL2, MSI2 und CUEDC1 identifiziert, deren Deletion mit dem Classical Subtyp assoziiert ist. Die mRNA-Expression von DYNLL2 und CUEDC1 korreliert zudem mit den Subtypen.

Es sollte untersucht werden, ob sich (1) aus der phylogenetischen Konservierung der Kandidatengene DYNLL2, MSI2 und CUEDC1 eine tumorgenetische Relevanz ergibt. (2) Ob die Kandidatengene auch auf Proteinebene mit den Subtypen assoziiert sind. (3) Ob die Kandidatengene auf Proteinebene mit Überlebensdaten korrelieren. (4) Inwiefern sich eine Assoziation zu anderen Markern in der PDAC Forschung ergibt. (5) Ob die Kandidatengene auf Proteinebene eine intratumorale Heterogenität zeigen. (6) Und ob der Musashi-Inhibitor Ro 08-2750 als Chemosensibilisator in Organoiden wirkt.

Im Multiplen Sequenzalignment zeigte sich eine hohe Konservierung der Kandidatengene, sodass sich daraus eine potenzielle tumorgenetische Relevanz ergibt. DYNLL2 ergab in der Untersuchung von Organoidlysaten mittels Western Blot auf Proteinebene keine Assoziation zu den Subtypen und wurde von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Bei MSI2 und CUEDC1 hingegen ergab sich eine Assoziation mit dem Basal-like Subtyp. Für CUEDC1 bestätigte sich dies auch in der Immunhistochemie von Tumorgewebe. Stratifiziert man die Patient*innen in eine hohe und geringe CUEDC1 Proteinexpression, ging eine geringere CUEDC1 Proteinexpression mit einer besseren Prognose einher. Bei der Betrachtung zur Einordnung von MSI2 und CUEDC1 mit den in der PDAC Forschung bekannten Markern ECadherin, Vimentin, GATA6 und KRT81, ergab sich im Western Blot für CUEDC1 eine negative Korrelation mit dem Classical Marker GATA6. Weiterführend ließ sich in der Immunfluoreszenz eine unterschiedliche Expression von MSI2 und CUEDC1 in den Zellen der Organoide beobachten. Ro 08-2750 zeigte explorativ keinen Synergismus mit Gemcitabin. Damit konnte gezeigt werden, dass (1) DYNLL2, MSI2 und CUEDC1 phylogenetisch konserviert sind. Sowie, dass (2) sich die Kopienzahlvariationen im Genlokus 17q22 für das Gen CUEDC1 bis auf Proteinebene auswirken und damit auf Gen-, auf mRNA- und Proteinebene mit dem Basal-like Subtyp assoziiert sind und (3) auf Proteinebene mit einer schlechteren Prognose, welche wiederum eine Eigenschaft vom Basal-like Subtyp darstellt, assoziiert ist. (4) CUEDC1 Rolle als Basal-like Marker wird auch durch seine negative Korrelation mit dem Classical Marker unterstrichen. (5) Die bekannte Heterogenität der Zellen

eines Tumors bezüglich des Subtyp-Kontinuums, lässt sich mittels MSI2 und CUEDC1 darstellen. (6) Um den Effekt von Ro 08-2750 auf MSI2 darzustellen sind weitere Experimente notwendig.

Zusammenfassend zeigt sich insbesondere CUEDC1 als stark mit den molekularen Subtypen assoziiert. Nun gilt es zukünftig funktionell mittels Überexpression und Knock-Down die Auswirkungen von CUEDC1 auf die Subtypdetermination zu untersuchen.