

Jan Niklas Kaufeld

Dr. med.

Rolle des Enzyms Carboxylesterase 2 für die Zytotoxizität von Irinotecan im duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

Fehlendes Ansprechen auf gängige Chemotherapeutika stellt eine große Herausforderung in der systemischen Behandlung des Pankreaskarzinoms dar. Das Enzym Carboxylesterase 2 (CES2) spielt eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung des Prodrugs Irinotecan, einem der Hauptbestandteile des (m)FOLFIRINOX Regime, zu seinem aktiven Metaboliten 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin. CES2 wird daher als potenzieller Marker für die Chemosensitivität bei verschiedenen Krebsentitäten diskutiert. In der vorliegenden Studie wurde die Abhängigkeit der Irinotecan-Sensitivität von der CES2-Expression und -Aktivität in primären Organoiden, die von Pankreaskarzinom-Patienten nach operativer Resektion deriviert wurden, untersucht. Darüber hinaus wurde die Wirkung des selektiven CES2-Inhibitors Loperamid, eines Arzneimittels, welches häufig zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Diarrhoe eingesetzt wird, untersucht. 48 Patienten-derivierte Organoide (PDOs) dienten als 3D-Tumormodelle, um die mRNA-Levels, Proteinexpression und Enzymaktivität von CES2 sowie das Ansprechen auf eine Behandlung mit Irinotecan zu ermitteln. RNA-Sequencing-Daten lieferten Informationen über CES2-mRNA-Levels. Anhand von Immunhistochemie von Formalin-fixierten, Paraffin eingebetteten Proben wurde die CES2-Proteinexpression in PDOs und den entsprechenden Tumoren unter Verwendung des Allred-Scores bestimmt. In einer Subkohorte von 10 PDOs wurde die CES2-Enzymaktivität fluorometrisch gemessen, indem die Hydrolyse des Esterasesubstrates 4-Methylumbelliferylacetat zu seinem fluoreszierenden Produkt 4-Methylumbelliferon verfolgt wurde. Die Irinotecan-Empfindlichkeit einer Gruppe von PDOs (n = 6) wurde mit dem CellTiter Glo 3D Assay bestimmt. Die Auswirkungen der gleichzeitigen Exposition gegenüber dem CES2-Inhibitor Loperamid während der Irinotecan-Behandlung wurden in zwei Pankreaskarzinom-Zelllinien und zwei PDOs untersucht. Immunhistochemisch konnte gezeigt werden, dass Allred-Scores für CES2 in PDOs und den originalen Tumoren sich nicht signifikant unterschieden. Hohe bzw. niedrige CES2-mRNA-Spiegel in PDOs waren mit hohen bzw. niedrigen Allred-Scores in der CES2-Immunhistochemie assoziiert. CES2-mRNA-Levels und Allred-Scores zeigten wiederum eine positive Korrelation zur CES2-Enzymaktivität. Interessanterweise war eine hohe CES2-Expression und -Enzymaktivität in PDOs mit dem classical Subtyp, eine niedrige CES2-Expression und -Enzymaktivität hingegen mit dem basal-like Subtyp nach Moffitt et al. verbunden. Im Medikamenten-Sensitivitätstest zeigten drei PDOs mit vergleichsweise hohen

CES2-mRNA-Levels, Allred-Scores und Enzymaktivität ein besseres Ansprechen auf Irinotecan als drei PDOs mit vergleichsweise niedrigen CES2-mRNA-Levels, Allred-Scores und Enzymaktivität. Der Einsatz von Loperamid beeinträchtigte die Dosis-Wirkungs-Kurve von Irinotecan in in-vitro-Versuchen nicht. In zwei voneinander unabhängigen Patientengruppen war eine höhere CES2-mRNA-Menge im Tumorgewebe mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass PDOs hinsichtlich der CES2-Expression geeignete Modelle des ursprünglichen Tumors sind. Bei PDOs mit höherer CES2-Expression und -Enzymaktivität wurde eine Prädominanz des classical Subtyps und eine höhere Sensitivität gegenüber Irinotecan beobachtet. CES2 könnte ein Schlüsselfaktor für die Sensitivität des Pankreaskarzinoms gegenüber Irinotecan-haltigen Chemotherapieschemata wie (m)FOLFIRINOX sein und als Entscheidungshilfe für die Auswahl des am besten geeigneten Chemotherapieregimes fungieren. Die vorliegenden in-vitro-Experimente deuten nicht auf eine Minderung der Wirkung von Irinotecan durch Loperamid hin, was dessen klinischen Gebrauch im Management Chemotherapie-induzierter Diarrhoe weitestgehend unbedenklich macht. Intratumorales CES2 wird erstmalig als unabhängiger Prognosefaktor in unselektierten Patientengruppen des Pankreaskarzinoms postuliert.