

David Julian Männle

Dr. med.

## **Identifikation neuer Mechanismen der Tumorprogression im Pankreaskarzinom durch Clusteranalysen von Hochdurchsatz-Expressionsdaten im Kontext klinischer Prognosefaktoren**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktormutter: PD Dr. med. Nathalia A. Giese

Trotz der Fortschritte der letzten Jahrzehnte bleibt das Pankreatische Duktale Adenokarzinom (PDAC) eine der Krebserkrankungen mit der geringsten 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland und weltweit. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten ist bei operablen Tumoren ein entscheidender Prognosefaktor für die postoperative Überlebenszeit. Dies wurde in die aktuell 8. Auflage der TNM-Klassifikation neu mit aufgenommen. Bisher existieren keine verlässlichen Biomarker zur Einschätzung des Lymphknotenbefalls, was von besonderer Bedeutung bei der PDAC-Resektabilitätsrate von nur 20 % ist. Die Mechanismen des Lymphknotenbefalls sind auch untersuchungsbedürftig. Eine Clusteranalyse von RNA-Expressionsprofilen aus Tumorgewebe, anhand von differenzieller Expression in Abhängigkeit der Anzahl der positiven Lymphknoten konnte SLURP1 (Secreted LY6/PLAUR Domain Containing 1) als Kandidatengen für weitere Untersuchungen ermitteln. SLURP1 ist ein sezerniertes Protein mit anti-neoplastischer und anti-nikotinischer Aktivität. Bei insgesamt geringer Expression in PDAC-Tumoren wurde SLURP1-RNA bei Lymphknoten-Positivität herunterreguliert. Allerdings wurde bei den Patienten mit niedrigsten SLURP1-Expressionswerten eine längere Überlebenszeit festgestellt. Im Gegenteil war sezerniertes SLURP1-Protein mittels ELISA in Serum sicher nachweisbar, mit erwartungsgemäß signifikant besserem, N-Status unabhängigem Überleben in der PDAC-Gruppe bei hoher SLURP1-Serumkonzentration. Innerhalb der PDAC-Patienten und im Vergleich zu chronischer Pankreatitis sowie gesundem Spenderserum ließ sich SLURP1 ohne einen signifikanten Unterschied im Serumspiegel bestimmen. PDAC-Tumorzellen kommen als Quelle des systemischen SLURP1 nicht in Betracht, da sie im Western Blot, Immunhistochemie, qRT-PCR und ELISA Analysen keine relevante Expression zeigten. Da aber PDAC-Tumorzellen den cholinergen nicotinischen Rezeptor  $\alpha 7$  (CHRNA7/ACHA7) exprimierten, könnten sie ein direktes Ziel für SLURP1 darstellen. Der Einfluss des systemischen SLURP1 auf Tumor wurde in Patienten mit niedrigem und hohem SLURP1-Serumspiegel untersucht. Bioinformatische Aufarbeitung der RNAseq-Datensätze mittels Clusteranalyse von differenziellen Genen, Ingenuity Pathway Analyse (IPA) und Gene Set Enrichment Analyse (GSEA) haben HIC1 (Hypermethylated in Cancer 1) als bisher unbekanntem potenziellen Vermittler von SLURP1-induzierten Prozessen mit Einfluss auf die Tumorprogression aufgedeckt. HIC1 wurde aber nicht in PDAC-Tumorzellen exprimiert und ließ sich auch nicht in Tumorzellen in PDAC-

Läsionen mittels Immunhistochemie darstellen. Pankreassternzellen, sowohl im Normalgewebe als auch im PDAC, zeigten eine Positivität für HIC1. Dies lässt den Schluss zu, dass zusätzlich zu dem direkten, CHRNA7-vermittelten Weg der Tumorzellsuppression, systemisches SLURP1 noch einen weiteren, indirekten Signalweg einschlägt. Es ist vorstellbar, dass diese Signalkaskade über das HIC1-regulierte Netzwerk in Pankreassternzellen läuft und deren Sekretom so verändert, dass es zu einer Inhibition von bestimmten tumorfördernden Maßnahmen in Tumorzellen führen könnte (zum Beispiel oxidative Phosphorylierung, E2F- und MYC-abhängige Netzwerke).

Obwohl es in diesem Projekt nicht gelungen ist, einen eindeutigen Surrogatbiomarker für PDAC-Lymphknotenpositivität zu finden, zeigte mein Ansatz zur Identifikation neuer Mechanismen der Tumorprogression durch Clusteranalysen von Hochdurchsatzdaten im Kontext klinischer Prognosefaktoren viel Potenzial. Nachgewiesene wie auch mutmaßliche SLURP1-abhängige Signalwege der Tumorprogression bzw. Suppression bei Pankreaskarzinom bieten neue Ansätze für zukünftige Forschung und mögliche therapeutische Ziele.