

Daniel Zeller
Dr. med.

Bedeutung und Bewertung der COX-2 Inhibition im Pankreastumor anhand des Organoidmodells

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

Aufgrund diverser prognosebestimmender Eigenschaften von COX-2 ist das Enzym aussichtsreicher Kandidat einer selektiven medikamentösen Inhibition im Pankreaskarzinom. In dieser Arbeit sollen durch die genauere Untersuchung dieser Isoform im Organoidmodell neue Erkenntnisse bezüglich Expressionsmuster und dessen Auswirkung auf eine Inhibition gewonnen werden. Anhand des *next-generation-sequencing* Verfahrens kann hierbei gezeigt werden, dass die Expression des Enzyms innerhalb der untersuchten Kohorte sehr heterogen ist. Diese Beobachtung spiegelt sich mittels immunhistochemischer Färbungen, sowie dem Western Blot Verfahren auch im tatsächlichen Enzymgehalt der Tumorzellen wider. Die vorbeschriebene Assoziation zu prognoseverschlechternden klinischen Parametern kann durch Korrelationsanalysen hingegen nicht bestätigt werden. Hinzu kommt eine nicht signifikante Assoziation der Isoform zu gängigen Entzündungswerten.

Weiter zeigt sich, dass die Pankreastumorzellen durch direkte selektive medikamentöse Therapie in unterschiedlicher Ausprägung, und unabhängig von Expressionsleveln von COX-2, in ihrem Wachstum, jedoch nicht in ihrer Viabilität gehemmt werden können. Eine unselektive Hemmung beider Isoformen hingegen führt in höheren Dosierungen zu einem eindeutigen Tumorzellsterben. Diese Beobachtungen müssen jedoch im Kontext der ausgeprägten stromalen parakrinen Interaktion des Pankreastumors gesehen werden, die in dem verwendeten Zellmodell nicht abgebildet werden kann. Ebenso wenig kann hier eine Betrachtung der Änderung von Invasion, Migration und Angiogenese erfolgen.

Zusätzlich kann anhand von Korrelationsanalysen der mRNA-Expression die enge Verbindung der Arachidonsäurekaskade zu anderen prognostisch relevanten Signalwegen und Gensignaturen gezeigt werden. Die eindeutige signifikante Korrelation von COX-2 zu der *basal-like* Moffitt Gensignatur, sowie dem EGFR-Signalweg unterstreichen in Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage der Enzymkaskade das große therapeutische Potential der selektiven Hemmung von COX-2. Zusätzlich zu genannten Beobachtungen ist das Potential des Organoidmodells hervorzuheben. Hier kann durch die Möglichkeit der gezielten Isolierung der Pankreastumorzellen der ausgeprägten desmoplastischen Reaktion der Tumorentität begegnet werden.

Diese Arbeit zeigt die eindeutige Relevanz einer gezielten COX-2-Hemmung, die jedoch sowohl einer genaueren physiologischen Analyse im angepassten Organoid-, als auch im *in-vivo*-Modell bedarf.