
ZUSAMMENFASSUNG

Qing Hu

Dr. med.

Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway and tumour-associated systemic inflammation in pancreatic ductal adenocarcinoma

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doctorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) ist ein tödliches Malignom mit extrem schlechtem Gesamtüberleben und ist hochresistent gegenüber Chemotherapie. C-reaktives Protein (CRP), ein Akutphasenprotein, das hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird, ist ein unspezifischer Entzündungsmarker, dessen Produktion durch das Interleukin-6 (IL-6) reguliert wird. In der klinischen Routine werden zirkulierende CRP-Werte verwendet, um den Schweregrad des Entzündungsstatus zu beurteilen und das Krebsrisiko vorherzusagen. Erhöhte Konzentrationen sind Studien zufolge mit dem Überleben bei verschiedenen malignen Erkrankungen, einschließlich des duktales Adenokarzinoms des Pankreas, assoziiert.

Der Mechanismus für die Beziehung zwischen CRP und Krebs ist nicht vollständig enträtselt. Es ist nicht klar, ob es sich um einen konfundierten Faktor handelt und erhöhte CRP-Werte mit fortgeschrittenen Krebsstadien assoziiert sind oder ob CRP die Aggressivität der Krebsbiologie aktiv antreibt.

Es besteht also ein dringender Bedarf, diesen Mechanismus zu verstehen, um ihn als mögliches Angriffsziel für die Therapie von Bauchspeicheldrüsenkrebs auszunutzen. Der Januskinase/Signal Transducer and Activator of Transcription-Signalweg (JAK-STAT) ist einer der wichtigsten immunbezogenen Signalwege und wird mit der CRP-Expression in Verbindung gebracht. Die abnorme Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges ist an Tumor-fördernden Prozessen wie Proliferation und Apoptose beteiligt.

Die Ziele dieser Arbeit waren: 1. Nachzuweisen, ob der JAK-STAT3-Signalweg an der PDAC-assozierten systemischen Entzündung beteiligt ist, 2. Ob eine Blockade des JAK-STAT3-Signalwegs die Chemotherapie-Sensitivität in PDAC-abgeleiteten Organoiden beeinflusst und 3. Ob das PDAC-Immunmilieu mit der Tumor-assozierten systemischen Entzündung korreliert.

Für diese Studie wurde eine Kohorte von 77 Patienten mit Pankreaskarzinomen mit bekannten präoperativen CRP-Werten und eine Organoid-Gruppe mit 33 Tumorproben sowie 30 Organoid Proben zusammengestellt und für die Untersuchungen herangezogen.

Zunächst wurde die Assoziation des präoperativen CRP-Wertes mit dem postoperativen Gesamtüberleben untersucht. Die Analyse ergab, dass eine hohe systemische Entzündung mit einem schlechten Gesamtüberleben bei PDAC assoziiert ist und somit kürzlich erschienene Studien bestätigt. Auf diesem Ergebnis beruhend, wurde daraufhin eine Transkriptomanalyse von PDAC-Tumorproben aus Entzündungs-Kollektiv im Hinblick auf den unterschiedlichen systemischen Entzündungsstatus durchgeführt. Basierend auf den differentiell exprimierten Genen, waren die neutrophile Aktivierung und die IL-6-Produktion die dominierenden biologischen Prozesse, die in den Proben der Gruppe mit

hoher systemischer Entzündung hervorgingen. Ebenso wichtig ist, dass der JAK-STAT-Signalweg auch durch die GSEA mit den KEGG-Gensätzen angereichert wurde, was auf eine mögliche Assoziation des JAK-STAT-Signalweges mit der tumorassoziierten systemischen Entzündung hindeutet.

Um die mRNA-Expressionsdaten der JAK1-STAT3-Mitglieder in PDAC-Proben bestätigen, wurden ausgewählte Tumor- und Organoid Proben der Entzündungs- und Organoidkohorte immunhistochemisch gefärbt und ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied der Aktivierung des JAK1-STAT3-Signalweges zwischen den Gruppen mit hoher und niedriger systemischer Inflammation, eine Beobachtung, die die Ergebnisse der Transkriptomanalyse nicht eindeutig bestätigen und untermauern.

Da beobachtet wurde, dass IL-6 zwischen den Subgruppen mit hoher und niedriger systemischer Entzündung unterschiedlich exprimiert wird, wurde in einem nächsten Schritt seine Expression mittels immunhistochemischer Färbung in einer zufällig ausgewählten Gruppe von Proben überprüft. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der IL-6-Expression in PDAC-Tumorgewebeproben sowie entsprechenden PDAC Organoiden und präoperativen CRP-Werten festgestellt werden. Ebenso induzierte die Aktivierung des JAK-STAT3-Signalwegs durch IL-6 nicht die CRP-Expression in PDAC-abgeleiteten Organoiden, unabhängig vom präoperativen CRP-Spiegel.

Eine Reihe weiterer Untersuchungen zur Chemotherapie-Behandlung von PDAC-Organoiden ergab, dass hohe präoperative CRP-Werte mit einem schlechten Ansprechen auf Gemcitabin sind. Eine zusätzliche Blockade von STAT3 durch Galiellalacton führte jedoch nicht zu einer erhöhten Sensitivität der Organoid gegenüber der Chemotherapeutika.

Darüber hinaus wurden die Transkriptomdaten verwendet, um die Immuninfiltration des PDAC zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf verschiedene systemische Entzündungszustände verglichen und zeigten eine positive Assoziation zwischen präoperativen CRP-Spiegel und Plasmazellinfiltration im PDAC. Die Assoziation wurde durch die immunhistochemische Färbung zufällig ausgewählter Proben des PDAC weiter bestätigt, und es zeigte sich, dass die Plasmazellinfiltration auch eine prognostische Bedeutung beim PDAC hat.

Die Schlussfolgerungen aus dieser Studie sind:

1. Ein hoher präoperativer CRP-Wert ist mit einem schlechten Patientenüberleben assoziiert.
2. Der JAK-STAT3-Signalweg ist in den Tumoren der Gruppe mit hoher systemischer Entzündung auf der Transkriptionsebene angereichert, jedoch nicht auf der Proteinebene.
3. Organoiden aus Tumoren, die mit erhöhter systemischer Inflammation verbunden sind, weisen eine erhöhte Resistenz gegen gängige Chemotherapien auf. Die Inhibition von JAK-STAT3 Signalling durch Galiellalactone führt jedoch nicht zu einer verminderten Resistenz der PDAC Organoiden auf Chemotherapie.
4. Eine hohe Plasmazellinfiltration in PDAC der Bauchspeicheldrüse ist mit präoperativem CRP und schlechtem Gesamtüberleben assoziiert, was die systemische Entzündung zu einem möglichen Marker für die Steuerung der Plasmazell-Targeting-Immuntherapie bei PDAC macht.