

Bauchspeicheldrüsenkrebs: Neue Erkenntnisse zu Entstehung und Klassifizierung in Subtypen

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist eine der tödlichsten Tumorarten. Die Krankheit wird oft erst in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien entdeckt, wenn ein chirurgischer Eingriff zu spät kommt. Forschende um Dr. Ivonne Regel vom LMU Klinikum in München konnten nun wichtige neue Erkenntnisse zu den Ursachen der Tumorentstehung gewinnen. Zudem gelang es ihnen, verschiedene Tumorsubtypen, basierend auf Unterschieden in ihren Stoffwechselprogrammen zu definieren. Gefördert von der Wilhelm Sander-Stiftung leisten sie damit einen bedeutenden Beitrag für die Früherkennung und für die individualisierte Medizin, um die Heilungschancen von Bauchspeicheldrüsenkrebspatienten zu verbessern.

Das duktale [Adenokarzinom](#) der Bauchspeicheldrüse, auch [Pankreaskarzinom](#) genannt, ist eine relativ seltene, jedoch besonders bösartige Erkrankung. Sie stellt die vierthäufigste Ursache für krebisbedingte Todesfälle in der Europäischen Union dar und nur ca. 10 Prozent der Patienten überleben die ersten fünf Jahre nach ihrer Diagnose. Das liegt an dem aggressiven Wachstum und einer späten Diagnose des Tumors. Bauchspeicheldrüsenkrebs äußert sich oft erst dann, wenn bereits andere Organe betroffen sind und [Metastasen](#) vorliegen. Um die Heilungschance von Bauchspeicheldrüsenkrebspatienten zu verbessern, ist es von großer Dringlichkeit neue [Biomarker](#) für die Früherkennung zu finden. Ein weiterer wesentlicher Schritt besteht darin, [Tumor-spezifische](#) Signalwege zu identifizieren, die den aggressiven Krankheitsverlauf verursachen um damit neue Angriffspunkte für Therapieansätze zu ermitteln.

TLR3/IRF3/IRF7-Signalweg entscheidend für die Pankreaskarzinomentwicklung

Die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms ist ein dynamischer Prozess, der mit einer Gewebeschädigung und Entzündungsreaktion in der Bauchspeicheldrüse einhergeht. Bei einer Bauchspeicheldrüsenentzündung ([Pankreatitis](#)) besitzt das Organ einen Selbstheilungsmechanismus. Normale Pankreaszellen können sich teilen um geschädigtes Gewebe zu ersetzen. Die Moleküle, die bei entzündlichen und gewebeschädigenden Prozessen freigesetzt werden, werden von Zellrezeptoren erkannt und leiten so Signale weiter, die das Zellüberleben und die Zellteilung fördern. Dies kann jedoch bei Pankreaszellen zur Entartung der Zellen beitragen und die Entstehung eines Pankreaskarzinoms begünstigen. Forschende unter der Leitung von Dr. Ivonne Regel konnten erstmalig aufzeigen, dass der TLR3/IRF3/IRF7-Signalweg bei Entzündungsreaktionen nicht nur in Immunzellen eine wichtige Rolle spielt, sondern auch in Pankreaszellen von Vorläuferläsionen und Tumorzellen aktiv ist. Diese Aktivierung des TLR3/IRF3/IRF7-Signalwegs hat eine wichtige Funktion bei der Pankreaskarzinomentwicklung.

Genetisch-veränderte Mäuse, die keinen funktionsfähigen TLR3/IRF3/IRF7-Signalweg besitzen, können keine Pankreaskarzinome entwickeln (siehe Abbildung). Ebenso wurde der TLR3/IRF3/IRF7-Signalweg in Pankreastumorzellen mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas9 genetisch ausgeschaltet. Diese genetisch modifizierten Tumorzellen wiesen ein deutlich geringeres aggressives Verhalten in Zellkulturexperimenten auf und zeigten auch im Tiermodell eine stark verringerte Metastasenbildung. Dazu Ivonne Regel: „Erstmalig konnten wir belegen, dass ein aktiver

TLR3/IRF3/IRF7-Signalweg in den Pankreazellen zur Entstehung von Bauchspeicheldrüsenkrebs beiträgt und auch die Bildung von [Metastasen](#) unterstützt.“ Eine Tumorzell-spezifische Hemmung des TLR3/IRF3/IRF7-Signalwegs könnte ein möglicher neuer Therapieansatz sein.

Das Team von Dr. Regel hat eine weitere spannende Entdeckung gemacht: In den Pankreastumorzellen reguliert der TLR3/IRF3/IRF7-Signalweg überraschenderweise nicht die bekannten Zielgene, stattdessen wurde ein Hinweis auf epigenetische Veränderungen gefunden. Dies sind regulierende Modifikationen an der [DNA](#) und den Packungsproteinen (Histone), welche die Aktivität von Genen beeinflussen. So deuten die aktuellen Forschungsergebnisse darauf hin, dass die Aktivierung des TLR3/IRF3/IRF7-Signalwegs in den Tumorzellen dazu führt, dass spezifische tumorfördernde Gene in hohem Maße abgelesen werden. Diese Gene regulieren vorrangig den Stoffwechsel der Tumorzellen. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da Stoffwechselprodukte von Tumorzellen im Blut von Patienten zu finden sind und als [Biomarker](#) verwendet werden können. „Meinem Team und mir ist es gelungen, verschiedene Subtypen von Pankreaskarzinomen aus dem Blut von Krebspatienten zu identifizieren, die auf Unterschieden in ihren Stoffwechselprogrammen basieren“ so Dr. Regel. „In weiteren Untersuchungen wollen wir jetzt herausfinden, inwieweit die Entstehung von [Pankreaskarzinom](#)-Subtypen über den TLR3/IRF3/IRF7-Signalweg reguliert wird.“

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Originalpublikation:

1. Mahajan UM, Alnatsha A, Li Q, Ohrle B, Weiss [FU](#), Sendler M, Distler M, Uhl W, Fahlbusch T, Goni E, Beyer G, Chromik A, Bahra M, Klein F, Pilarsky C, Grützmann R, Lerch MM, Lauber K, Christiansen N, Kamlage B, Regel I, Mayerle J. Plasma Metabolome Profiling Identifies Metabolic Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cells*. 2021 Jul 19;10(7):1821. <https://doi.org/10.3390/cells10071821>.
2. <https://doi.org/10.3390/cancers12113234>.
3. <https://doi.org/10.3390/cancers12041024>.

Weitere Informationen:

<http://www.wilhelm-sander-stiftung.de>
<https://www.lmu-klinikum.de/med2/forschung-lehre/grundlagenforschung/erkrankunge...>

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“