

Leizhou Xia

Dr. med.

Imbalanced pro- and anti-inflammatory mediators in acinar cells exacerbate endotoxin-induced pancreatic injury in a mouse model of chronic pancreatitis

Fach/Einrichtung: Chirurgische

Doktorvater: Herr PD. Dr. Franco Fortunato

Chronische Pankreatitis (CP) ist ein chronisch entzündlicher Prozess der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), der zu exokriner und endokriner Insuffizienz führt. Die Sepsis bzw. Endotoxämie – eine lebensbedrohliche Erkrankung – kann Gewebeschäden in verschiedenen Organen, einschließlich das Pankreas, verursachen. Als Reaktion auf bakterielles Endotoxin werden im exokrinen Pankreas inflammatorische Mediatoren gebildet, die mit den Gewebeschäden in Verbindung gebracht werden. Es wurden histopathologische Untersuchungen und Pankreasfunktionstests durchgeführt, Autophagie, Apoptose, Nekroptose und die Entzündungsmediatoren, die am LPS/TLR4-Signalweg beteiligt sind, wurden mit H&E-Färbung, Serumparametern sowie den IF- und WB-Methoden bestimmt.

CP-Mäuse zeigen schwerere Pankreasschädigungen durch Lipopolysaccharide (LPS), während die pankreatische Autophagie in normalen Mäusen durch LPS blockiert wurde. Der Zelltod durch Apoptose wurde durch LPS in Azinuszellen nicht beeinträchtigt, während die Nekroptose durch LPS sowohl bei normalen als auch bei CP-Mäusen aktiviert wurde.

In normalen Azinuszellen wird die frühe pro-inflammatorische Antwort im Verlauf der Endotoxämie möglicherweise durch die kompensatorische entzündungshemmende Reaktion, unter Beteiligung des LPS/TLR4-Signalweges und Aktivierung von NF- κ B und AP-1, unterdrückt. Im Gegensatz dazu wurde bei Atg7-defizienten Azinuszellen nach dem LPS ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der pro- und der anti-inflammatorischen Reaktion festgestellt, das eher durch die Aktivierung von AP-1 aber weniger NF- κ B über den TLR4 reguliert wird. Darüber hinaus könnte auch die LPS-induzierte Aktivierung der Nekroptose an diesem Prozess beteiligt sein, indem verstärkt DAMPS freigesetzt werden, die die entzündlichen Reaktionen verstärken.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die Azinuszellen inflammatorische Mediatoren produzieren, die mit einer Pankreas-Gewebeschädigung als Reaktion auf LPS/Endotoxin assoziiert sind, und dass die chronische Pankreatitis durch den Mangel an Pankreas-Autophagie eine höhere Anfälligkeit auf LPS/Endotoxin-induzierte Pankreas-Gewebeschädigungen aufweist. Azinuszellen xenophagie zeigt eine zellschützende Rolle bei der Abwehr von Pathogen-Infektionen, wobei das Gleichgewicht zwischen den pro- und anti-inflammatorischen Reaktionen im Pankreas während der Endotoxämie aufrechterhalten wird.