

Libo Yin

Dr. med

Evaluation of sulforaphane-induced microRNA signaling in progression of pancreatic cancer

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Ingrid Herr

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist einer der tödlichsten Tumore und hat begrenzte Therapiemöglichkeiten. Ein vielversprechender therapeutischer Wirkstoff, Sulforaphan, ist ein Isothiocyanat, das in Kreuzblütlergemüse enthalten ist. Der antikarzerogene Effekt von Sulforaphan bei unterschiedlichen Krebsentitäten wurde bestätigt in viele Publikationen. Ich habe die Sulforaphan-induzierte microRNAs und ihren Einfluss auf die Bauchspeicheldrüsenkrebs Progression. Mit etablierten Zelllinien, microRNA –und Gen arrays, Bioinformatische Auswertung und in silico-Analyse habe ich miR365a-3p als Top Kandidat für die Sulforaphan-induzierte Hemmung von c-Rel und damit NF- $\kappa$ B ausgewählt. miR135b-5p wurde als Top Kandidat für die Sulforaphan-induzierte Regulation von RASAL2 ausgewählt. Erstens, die Lipofektion von miR365a-3p-Mimics führte zu einer Bindung an die nicht übersetzte Region eines c-Rel-Luciferase-Konstrukts und reduzierte Luciferase-Aktivität. Ebenso wurden die c-Rel RNA-und Proteinexpression, die transkriptionelle Bindungsaktivität an die NF- $\kappa$ B Konsensussequenz sowie die Lebensfähigkeit, Migration und Klonogenität gehemmt, während die Apoptose induziert wurde. In vivo, miR365a-3p transfektion hat das Volumen von Tumor-Xenografts reduziert sowie auch die Expression von c-Rel und der Progressionsmarkern. Diese Daten wurden im Patientengewebe bestätigt, wo miR365a-3p in fast allen 91 Bauchspeicheldrüsenkrebsgeweben fehlte, aber nicht in 5 normalen Bauchspeicheldrüsenengewebe. Unsere Beobachtungen deuten daraufhin, dass die Sulforaphan-induzierte miR365a-3p-Expression die NF- $\kappa$ B Aktivität hemmt, indem sie c-Rel herunterreguliert, was die Progression von Bauchspeicheldrüsenkrebs verhindert. Zweitens, die miR135b-5p Lipofektion hat die RASAL-2 Expression verbessert und hemmte die Lebensfähigkeit, die Selbsterneuerungskapazität und das Tumorwachstum durch ERK-signaling in vitro und in vivo. Die Expression von miR135b-5p und RASAL2 fehlte in etablierten Zelllinien und Patientengewebe, aber nicht in normalem Bauchspeicheldrüsenengewebe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Sulforaphan über die Inhibition des miR365a-3p/c-Rel/NF- $\kappa$ B Signaltransduktion und über die Aktivierung der miR135b-5p/RASAL2/ERK-Signaltransduktion die Progression des Pankreaskarzinoms hemmt. Ich vermute, dass eine Sulforaphan-reiche Diät mit viel Brokkoli und anderen Kreuzblütlergemüsen positive Effekte auf die Therapie des Pankreaskarzinoms haben könnte.