

Yangyi Wang

Dr. med.

## **Sulforaphane promotes human dendritic cell stimulatory capacity by affecting regulatory molecule expression, STAT3- and microRNA-signaling**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Svetlana Karakhanova

Das Isothiocyanat Sulforaphan, das in Kreuzblütlern reichlich vorhanden ist, ist ein vielversprechender bioaktiver Wirkstoff mit mehreren Antitumor-Aktivitäten. Sein Antitumor-Potenzial wurde auch bei Bauchspeicheldrüsenkrebs dokumentiert, einer der tödlichsten bösartigen Erkrankungen mit immunsuppressiven Eigenschaften und eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten. Erste vielversprechende Ergebnisse aus den klinischen Studien bei Brustkrebs-, Melanom-, Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs-Patienten weisen auf die Möglichkeit hin, Sulforaphan in kombinierte Antitumor-Therapien einzubeziehen. Das immunregulatorische Potenzial von Sulforaphan muss jedoch, aufgrund der entscheidenden Rolle der Immunität bei der Tumorprogression und dem Erfolg der Antitumortherapie, noch weiter aufgeklärt werden. Dendritische Zellen sind ein wichtiger Initiator und Regulator der adaptiven Immunität. Ich untersuchte die immunregulatorische Wirkung von Sulforaphan auf menschliche dendritische Zellen durch Lebensfähigkeits-, Durchflusszytometrie- und Proliferationsassay und erforschte die zugrunde liegenden Mechanismen durch Inhibitor-Assay, Western Blot, MikroRNS-Array und bioinformatische Analysen.

Meine Ergebnisse zeigen, dass Sulforaphan die Expression der stimulierenden CD80- und CD83-Moleküle sowie der suppressiven B7-H1-Moleküle auf dendritischen Zellen herunterreguliert und deuten seine Fähigkeit an, das Verhältnis von Stimulation und Suppression modulieren zu können. Darüber hinaus haben Sulforaphan-behandelte dendritische Zellen die Aktivierung von T-Zellen gefördert. Diese Beobachtungen wurden in dendritischen Zellen, die mit Bauchspeicheldrüsenkrebstumorantigenen gepulst wurden, bestätigt. Diese Befunde sind von hoher klinischer Relevanz, da die verminderte Aktivierungskapazität der dendritischen Zellen für mehrere Tumorarten, darunter auch für das Pankreaskarzinom, bekannt ist.

Die Regulation der Funktion dendritischer Zellen kann durch verschiedene Signaltransduktionskaskaden und die MikroRNS Signalwirkung beeinflusst werden. Ich habe die zugrunde liegenden Mechanismen für den Einfluss von Sulforaphan auf dendritische Zellen aus diesen beiden Perspektiven untersucht. Um die beteiligten Signalwege zu identifizieren, wurden spezifische Inhibitoren verwendet, um die Wirkung von Sulforaphan auf regulatorische Moleküle der dendritischen Zellen zu imitieren. Eine Western-Blot-Analyse wurde durchgeführt, um die Wirkung von Sulforaphan auf STAT3 zu verifizieren,

den Signalweg, der mich, aufgrund seiner dokumentierten Rolle bei der Aktivierung dendritischer Zellen, besonders interessierte. Ich konnte beweisen, dass die Phosphorylierung von STAT3 in dendritischen Zellen durch Sulforaphan vermindert wird und dass die Hemmung der STAT3-Phosphorylierung zur Herunterregulierung der B7-H1-Expression führt.

MikroRNS-Array und bioinformatische Analysen wurden angewandt, um mögliche mikroRNS zu identifizieren, die durch Sulforaphan in dendritischen Zellen unterschiedlich reguliert werden und die für den beobachteten immunregulatorischen Effekt verantwortlich sein könnten. Unter den identifizierten Top 100 der am signifikantesten regulierten mikroRNS-Kandidaten wurde, miR-155-5p, wichtig für die Expression der kostimulatorischen Moleküle CD80/83/86, unterdrückt und miR-194-5p, die auf das B7-H1-Gen abzielt, durch Sulforaphan induziert. Die weitere in silico Analyse zeigte, dass sowohl die reduzierte STAT3- und miR-155-5p-Expression, als auch die Induktion von miR-194-5p, positiv mit der verbesserten Überlebensrate der Bauchspeicheldrüsenkrebspatienten korrelieren. Dies deutet darauf hin, dass die Modulation dieser molekularen Ziele durch Sulforaphan keine negativen Auswirkungen auf das klinische Ergebnis der Patienten hätte.

Meine Studie ist die Erste, die zeigt, dass Sulforaphan die Aktivierungskapazität menschlicher dendritischer Zellen verbessert, was mit einer veränderten Expression von regulatorischen Molekülen und mikroRNS und der Herunterregulierung der STAT3-Phosphorylierung einhergeht.

Diese neuen Erkenntnisse verdeutlichen die immunregulatorischen Eigenschaften von Sulforaphan unter gesunden Bedingungen und in Anwesenheit von Bauchspeicheldrüsenkrebsantigenen und rechtfertigen die weitere Erforschung von Sulforaphan in Ernährungsstrategien, insbesondere bei der Mitbehandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs.