

Zhen Xu
Dr. med.

Bile acid attenuate progression of pancreatic precursor lesions via Farnesoid X receptor in a mouse model

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Herr PD. Dr. Franco Fortunato

Die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN), bilden sich schrittweise aus einer Azinus-Duktale Metaplasie (ADM) aus und sind die am häufigsten und gut untersuchten Vorläuferstufen des Duktalen Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC). Fütterung von gentechnisch veränderten PanIN-Mäusen mit Gallensäure (BA) führt zur Unterdrückung der niedrig-klassifizierten PanIN Läsionen und hemmt damit das Fortschreiten von Vorläuferläsionen zum invasiven Karzinom. Mäuse, die das $Kras^{G12D}$ -Allel in der Bauchspeicheldrüse tragen, entwickeln gleichzeitig ADM und PanIN in einer zeitabhängigen Weise.

Für diese Studie wurden $p48-Cre; LSL-Kras^{G12D}$ (KC) Mäuse generiert und ab einem Alter von 23 Wochen für 8 Wochen mit BA im Trinkwasser gefüttert. Anschließend wurden die physiologischen Eigenschaften, die Gewebemorphologie, die Zusammensetzung der azinären und duktaalen Zellen, die Fibrose, die Entzündung und die Autophagie untersucht. Die BA-Fütterung bei KC-Mäusen führte zu einer abgeschwächten PanIN-Progression, die zu mehr verbleibenden Azinuszellen und einer geringeren Bildung duktaaler Zellstrukturen führte. Eine verringerte Fibrogenese wurde ebenfalls nach der BA-Fütterung festgestellt. Die pro-inflammatorische Reaktion wurde nach BA-Fütterung induziert, die anhand der erhöhten Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen detektiert wurde und zusammen mit einer Erhöhung der kompensatorischen anti-inflammatorischen Reaktion läuft. Der Basis Level der Autophagie war erhöht in KC Mäusen, führte nach einer BA-Fütterung zu einem reduzierten Effekt auf die autophagische Aktivität in KC Mäusen. FXR ist der wichtigste Rezeptor von BA und es wurden $Fxr-Cre; p48-Cre; LSL-Kras^{G12D}$ (KFC) Mäuse generiert, die Pankreas-spezifischen FXR-Defizient in KC-Mäusen zeigen. Die Auswirkungen der BA-Fütterung auf KC-Mäuse konnte in KFC-Mäusen nicht bestätigt werden. Die Reduzierung der PanIN-Progression nach BA in KC-Mäusen ist FXR-abhängig.

In humanen PDAC Gewebe ist die FXR-Expression verglichen zur normalen Pankreas stark erhöht. Gleichzeitig zeigt das PDAC-Gewebe nach einer neoadjuvanten Behandlung im Gewebe einen bemerkenswerten Anstieg der FXR-Expression, mit mehr toten und geschädigten

Tumorzellen.

Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die BA-Fütterung in Mäusen eine Entzündungs- und Autophagie-Reaktion in der Bauchspeicheldrüse auslöst, die das Fortschreiten von PanIN-Läsionen und möglicherweise auch das Fortschreiten zum invasiven PDAC hemmt. Aktivierter FXR könnte durch BA eine schützende Rolle in normalen Azinuszellen ausweisen und das Wachstum von Tumorzellen hemmen.