

Bin Yan

Dr. med.

COL8A1 promotes progression and gemcitabine resistance of pancreatic ductal adenocarcinoma through an autocrine/paracrine fashion

Fach/Einrichtung: Chirurgie

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

Die Wirksamkeit der zytotoxischen Therapie bei PDAC wird durch eine einzigartige Tumormikroumgebung mit verstärkter desmoplastischer Reaktion eingeschränkt. Dabei können Veränderungen des Stromas entscheidenden Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie haben.

Durch bioinformatische Analyse wählte ich ein Zielgen, das mit PDAC Tumorprogression vergesellschaftet ist. Sieben PDAC-Zelllinien und eine von Patienten stammende Fibroblasten-Zelllinie, Pankreasgewebe von PDAC-Patienten (n=91) und LSL-KrasG12D/+; Pdx-1-Cre (KC)-Mäuse (n=15) wurden verwendet. Für die Erfassung der Daten führte ich RT-qPCR, Western Blot, Immunhistochemie, RNA-Interferenz, MTT, Koloniebildung, Transwell, Wundheilung, Zelladhäsion; Gen-Array-Analyse; Sphäroid-Wachstumsanalyse und In-vivo-Xenotransplantation durch.

Ich fand eine hohe COL8A1-Expression in Gemcitabin-resistenten Zellen (BxGEM und PANC-GEM) im Vergleich zu ihren Elternzellen. Die COL8A1-Expression, die sowohl im Parenchym als auch im Stroma von PDAC nachgewiesen werden konnte, war in Tumorgeweben höher als im Pankreas, was ebenfalls in TCGA- und GEO-Datenbanken sowie in Patientengeweben bestätigt wurde. Patienten mit einer höheren COL8A1-Expression hatten ein schlechteres klinisches Therapieergebnis.

Meine Untersuchungen im Mausmodell zeigten, dass fünfundvierzig Wochen alte KC-Mäuse PanIN-Läsionen mit einer höheren Expression von COL8A1 entwickelten als 30 Wochen alte KC-Mäuse. Die Tests in den zwei- und dreidimensionalen

Sphäroidmodellen sowie in-ovo zeigten eine Verringerung der Migration, der Invasion und des Tumorwachstums von Krebszellen durch die Blockierung von endogenem COL8A1, die durch exogenes COL8A1 aus CAFs wiederhergestellt werden konnten. Diese Untersuchungen zeigten außerdem, dass COL8A1 durch die Bindung von ITGB1 und DDR1 eine nachgeschaltete Aktivierung von überlebensfördernden Signalen auslöst. Darüber hinaus erhöhte die Ablation von COL8A1 die Apoptose und regelte die Expression von Cytidin-Deaminase und Thymidin-Kinase 2 in Krebszellen herunter, was die Empfindlichkeit gegenüber Gemcitabin erhöhte. Schließlich konnte ich zeigen, dass eine Gensignatur mit erhöhter und kombinierter COL8A1-, ITGB1- und DDR1-Expression einen prognostischen Wert für PDAC-Patienten hat.

Meine obigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl intrinsisches als auch extrinsisches COL8A1 aus Tumor- und Stromazellen eine Rolle bei der Förderung von Tumorprogression und Chemoresistenz spielen. Die Auswahl von COL8A1/DDR1/ITGB1 als therapeutische Zielmoleküle könnte eine neue Strategie zur Überwindung der Arzneimittelresistenz bei PDAC darstel.