

Zhenhua Huang

Dr. med.

Chronic lipopolysaccharide exposure accelerates Kras^{G12D}-induced pancreatic tumorigenesis via upregulation of tumor-promoting factors

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Herr PD Dr. Franco Fortunato

Lipopolysaccharid (LPS) ist ein Entzündungsmediator, der das Immunsystem aktiviert und verschiedene entzündungsbedingte Reaktionen induziert. Obwohl LPS im duktalem Pankreaskarzinom (PDAC) nachgewiesen wurde, ist die Rolle von LPS bei der Tumorentstehung im Pankreas noch unklar. Die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN) ist die definierte Vorstufe des PDAC. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die wiederholte LPS-Behandlung den PanIN Vorläuferläsionen erhöht und das Fortschreiten des Pankreastumors fördert.

P48-Cre; LSL-KrasG12D (KC)-Mäuse sind dafür bekannt, dass sie ADM und PanIN Vorläuferläsionen in der Pankreas bilden. Ab einem Alter von 25 Wochen behandelten wir KC-Mäuse und Kras/B6-Kontrollmäuse 7 Wochen lang zweimal wöchentlich mit LPS mit einer Dosis von 2 mg/kg. Die histopathologische Auswertung ergab, dass LPS bei KC-Mäusen die PanIN-Werte erhöhte und bei Kras/B6-Mäusen die Bildung von ADM verursachte. KC-Mäuse zeigten als Reaktion auf LPS auch eine verstärkte Pankreasfibrogenese. Anhand des Nachweises von Markern, die mit der Proliferation und dem Zelltod zusammenhängen, konnte gezeigt werden, dass LPS das Absterben von Azinuszellen in der Pankreas beschleunigen. Zusätzlich wurde als Reaktion auf LPS eine erhöhte Autophagie-Aktivität beobachtet. Wir konnten auch die Aktivierung des LPS/TLR4-Signalwegs nach LPS-Injektion nachweisen. Der Nachweis verschiedener entzündungsfördernder und entzündungshemmender Faktoren zeigte, dass LPS die Freisetzung verschiedener krebsfördernder Zytokine und Chemokine fördern kann. Darüber hinaus förderte LPS eine immunsuppressive Mikroumgebung in der Bauchspeicheldrüse von Mäusen durch die Infiltration von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, Makrophagen, Neutrophilen und Monozyten.

FXR wird in PDAC-Geweben stark exprimiert, und seine Konzentration in der Pankreas von KC-Mäusen war nach LPS Stimulation deutlich erhöht. Wir führten dieselbe LPS-Behandlung bei Fxr-Cre; p48-Cre; LSL-KrasG12D (KFC)-Mäusen und der Kontrollgruppe Fxr-Cre (FC)-Mäuse durch, bei denen beiden Mausgruppen kein FXR in der Pankreas

expremiert wurde. Wir konnten nachweisen, dass bei KFC-Mäusen eine reduzierte Tumorprogression, verglichen mit den KC Mäusen nach einer LPS Behandlung, zeigen. KFC-LPS-Mäuse, denen FXR in der Pankreas fehlt, zeigten jedoch im Vergleich zu KC-LPS-Mäusen die gleiche Infiltration von Immun- und Entzündungszellen und Unterdrückung des Zelltods, was auf eine mögliche schützende Rolle von FXR als Reaktion auf LPS hinweist.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass wiederholte LPS-Injektionen das Fortschreiten von Tumor Vorläuferläsionen, durch die $Kras^{G12D}$ -Mutation in KC-Mäusen verursacht, fördern. LPS induzierte die Reaktion durch die Aktivierung der Fibrogenese, die Stimulierung des Absterbens von Azinuszellen und der Proliferation von neoplastischen Zellen, die Induktion von krebsfördernden Zytokinen und Chemokinen Sekretion, sowie die Erhöhung der Autophagie. Die Deletion von FXR schützt vor der LPS-induzierten Tumorprogression in der Pankreas in KC-Mäusen und hemmte den LPS-induzierten Übergang zur Azinuszellen Neoplasie.