

- Muster Zusammenfassung -

Haitao Sun

Dr. med.

The role of caloric restriction mimetics (CRMs) in pancreatic ductal adenocarcinoma

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doctorvater: Herr PD Dr. Franco Fortunato

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist eine tödliche Krankheit mit einer hohen Sterblichkeitsrate aufgrund von späten Diagnosen und starker Metastasierung. Das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (PDAC) ist die am häufigsten auftretende Form von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Es wurden zahlreiche Risikofaktoren, die mit der Entwicklung von PDAC korrelieren, darunter Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, Fettleibigkeit und Diabetes. In den letzten Jahren hat man sich jedoch zunehmend darauf konzentriert, die Auswirkungen der Mikrobiota, insbesondere der Darm- und Tumormikrobiota, auf das Risiko, das Fortschreiten und das Ansprechen auf die Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erforschen. Caloric Restriction Mimetics (CRMs) haben vielversprechende Eigenschaften, die einige durch Kalorienrestriktion induzierte Effekte nachahmen, bekommen immer mehr Aufmerksamkeit. Viele CRM-Kandidaten können den Prozess der Tumorentstehung hemmen und das Leben und die Gesundheit verlängern, aber der zugrundeliegende Mechanismus der Funktion von CRMs beim Bauchspeicheldrüsenkrebs ist noch unklar. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit CRMs zu einer Hemmung der Pankreas Tumorentstehung führt.

Von P48-Cre; LSL-KrasG12D (KC)-Mäusen ist bekannt, dass sie ADM und PanIN in der Bauchspeicheldrüse und in einigen Fällen invasive Tumore im Alter von über 40 Wochen bilden. Ab einem Alter von 12 Wochen wurden KC- und Kontroll-Kras/B6-Mäuse für die Dauer von 20 Wochen täglich mit 50 mg/kg Spermidin (SPD) oder 900 mg/kg Hydroxyzitrat (HCA) im Trinkwasser behandelt. Körpergewicht, Pankreasgewicht und das Verhältnis von Pankreas zu Körpergewicht wurden bestimmt. Histopathologische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse wurden durch Hämatoxylin & Eosin (H&E), IF und Masson Trichrom-Gewebefärbung bewertet. Die Behandlung mit CRM zeigte mehr normale Azinuszellen, aber

weniger ADMs und Stroma, was darauf hindeutet, dass CRMs die Tumorentstehung im KC-Mausmodell in einem frühen Stadium hemmen können.

Ein signifikanter Anstieg des LC3-II/LC3-I-Verhältnisses, erhöhte ATG5-, ATG7- und Lamp2-Konzentrationen sowie eine Reduzierung von P62-Konzentrationen wurden nach der CMR-Behandlung sowohl bei den Kras/B6-Kontroll- als auch bei den KC-Mäusen beobachtet, deuten darauf hin, dass die CMR-Behandlung die Pankreas Autophagie aktiviert. RT-qPCR und FISH-Färbung wurden durchgeführt, um die Abhängigkeit von CRM von der Mikrobiom in der Bauchspeicheldrüse der Maus zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Mikrobiom Konzentration in KC-Mäusen im Vergleich zu Kras/B6-Mäusen signifikant höher ist. Nach der Exposition gegenüber CRM waren die Mikrobiom-Konzentrationen in KC-Mäusen signifikant verringert, was darauf hindeutet, dass CRM den Mikrobiom-Gehalt in der Bauchspeicheldrüse reduzieren kann, was wahrscheinlich auf die Aktivierung der Autophagie/Xenophagie in der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen ist. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass CRM das Fortschreiten der Tumorentstehung in der Bauchspeicheldrüse hemmen können und haben einen positiven Einfluss auf die Tumorentstehung in der Bauchspeicheldrüse. Der zugrundeliegende Mechanismus der vielseitigen Wirkungen von CRM umfasst die Aktivierung der Autophagie, die Verringerung der Kollagenablagerung und die Modulation des intra-tumoralen Mikrobioms