Lian Zhao

Dr. med.

Baicalein inhibits TGF- β -induced EMT in pancreatic cancer via FTO-mediated m6A demethylation of ZEB1

Fach/Einrichtung: Chirurgie

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

PDAC präsentiert sich als hochaggressiver Tumor mit einer düsteren Prognose. Baicalein, bekannt für seine Hemmung der Tumorentstehung und des Fortschreitens in verschiedenen Krebsarten, fehlt immer noch ein genaues Verständnis seiner Wirkungsweise, insbesondere im Hinblick auf seinen Einfluss auf die m6A-Regulation.

In dieser Studie habe ich vier etablierte humane PDAC-Zelllinien neben einer nicht-malignen primären Zelllinie unter Verwendung einer Reihe von Assays wie RT-qPCR, Western-Blotting, MTT, Wundheilung, Transwell, Koloniebildung, Sphäroidbildung, m6A-Farbmessung, MeRIP-qPCR, RNA-Stabilitätsassay und Bioinformatik-Analyse evaluiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass Baicalein die Zellviabilität, Migration, Invasion und Koloniebildung signifikant über mehrere PDAC-Zelllinien hinweg reduzierte. Mechanistisch regulierte Baicalein die Expression von FTO, einem entscheidenden Enzym bei der m6A-RNA-Methylierung, herunter. Konsistent replizierte die FTO-Knockdown die Effekte von Baicalein, was auf die onkogene Rolle von FTO beim PDAC hinweist. Darüber hinaus identifizierte die Bioinformatik-Analyse ZEB1, einen Transkriptionsfaktor, der für den epithelialen-mesenchymalen Übergang (EMT) entscheidend ist, als potenzielles m6A-Ziel von FTO. Die Behandlung mit Baicalein oder der Knockdown von FTO führte zu einer erhöhten m6A-Modifikation und einer verringerten Stabilität von ZEB1-mRNA, wodurch EMT und Stammheit gehemmt

wurden. Weitere Rettungsexperimente bestätigten, dass Baicalein den TGF- β /FTO/ZEB1-Weg deaktiviert und damit EMT und Stammzellfähigkeit bei PDAC-Zellen hemmt.

Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse das therapeutische Potenzial von Baicalein bei PDAC, indem sie den TGF- β /FTO/ZEB1-Weg zur Hemmung von EMT und die Stammzellfähigkeit ansprechen. Diese Studie liefert neuartige Einblicke für die zukünftige Arzneimittelentwicklung, die diesen Weg anspricht.