

Eva Kathrin Roth

Dr. med.

## **Wirkung von 1-Ethyl-2-Benzimidazol on auf den epithelialen Ionentransport in Rektumschleimhautbiopsien von Gesunden und Mukoviszidosepatienten**

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. A. Mall

CF ist eine der häufigsten, autosomal-rezessiv vererbaren Krankheiten mit letalem Ausgang. Die verschiedenen Mutationen des CFTR-Gens verursachen eine Störung im epithelialen Elektrolyttransport vornehmlich in der Cl<sup>-</sup>-Sekretion, die zur Dehydratation körpereigener Sekrete führt. Diese können nicht sezerniert werden, es kommt zum Sekretaufstau (Mukostase) und -Verstopfung (Mukusobstruktion) und längerfristig zum Funktionsverlust der betroffenen Organe.

Ein kausaler Therapieansatz besteht darin, die Funktion von mutiertem CFTR pharmakologisch zu korrigieren, dadurch die Cl<sup>-</sup>-Sekretion zu verbessern und den Flüssigkeitsgehalt der Sekrete zu erhöhen. Potenzielle pharmakologische Substanzen für diese Therapie stellen Substanzen mit einem Wirkprofil von 1-Ethyl-2-Benzimidazol on (1-EBIO) dar.

Die Fähigkeit von 1-EBIO die Cl<sup>-</sup>-Sekretion zu steigern wurde in früheren Untersuchungen in einer Kolonkarzinomzelllinie festgestellt. Darauf folgende Untersuchungen zeigten, dass 1-EBIO CFTR, basolaterale Ca<sup>2+</sup>-abhängige K<sup>+</sup>-Kanäle und die Adenylatcyclase an murinem Gewebe und in Zelllinien aktiviert.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Wirkmechanismen von 1-EBIO an humanen Rektumschleimhautbiopsien Gesunder, CF-Patienten mit schweren Mutationen (Klasse I - III) sowie CF-Patienten mit milden Mutationen (Klasse IV und V). Weiter beschäftigt sich die Arbeit mit der Frage, ob Ussing-Kammer-Messungen geeignet sind, um therapeutische Effekte auf die CFTR-Funktion in Zukunft in klinischen Studien zu quantifizieren. Dabei ergaben sich folgende Erkenntnisse:

1. 1-EBIO aktiviert einen basolateralen Ca<sup>2+</sup>-abhängigen K<sup>+</sup>-Kanal. hSK 4 stellt dafür einen wahrscheinlichen Kandidaten dar, dessen mRNA Expression im humanen Rektumepithel nachgewiesen wurde.
2. Es existiert ein basolateraler cAMP-abhängiger K<sup>+</sup>-Kanal in humaner Rektumschleimhaut, der vermutlich hKvLQT 1 entspricht und nicht durch 1-EBIO aktiviert wird.
3. 1-EBIO stimuliert die CFTR-vermittelte Cl<sup>-</sup>-Sekretion.
4. An Biopsien gesunder Probanden (non-CF) steigert 1-EBIO die Cl<sup>-</sup>-Sekretion sowohl unter cAMP-Stimulation als auch unter CCH-induzierter Ca<sup>2+</sup>-Stimulation.

5. Bei Biopsien von CF-Patienten mit erhaltener CFTR-Restfunktion (CF mild, Klasse IV und V Mutationen) zeigt 1-EBIO ebenfalls eine Steigerung der CFTR-vermittelten Cl<sup>-</sup>-Sekretion, die wegen der verminderten Anzahl funktioneller CFTR-Moleküle absolut geringer ausfällt, relativ aber etwa 30% beträgt.
6. In Biopsien von CF-Patienten ohne CFTR-Restfunktion (CF schwer, Klasse I - III Mutationen) hat 1-EBIO keinen Effekt.
7. 1-EBIO verstärkt die CFTR-vermittelte Cl<sup>-</sup>-Sekretion durch die Koaktivierung von luminalen CFTR Cl<sup>-</sup>-Kanälen und basolateralen K<sup>+</sup>-Kanälen.
8. Elektrophysiologische Messungen sind eine sensitive Technik um eine pharmakologische Aktivierung von geringer CFTR-Restfunktion in nativem rektalen Gewebe festzustellen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 1-EBIO sich als Leitsubstanz neuer CFTR-Verstärker eignet, welcher über duale Effekte (CFTR-Aktivierung und Erhöhung der Triebkraft für CFTR-vermittelte Sekretion durch Aktivierung der basolateralen Ca<sup>2+</sup>-abhängigen K<sup>+</sup>-Kanäle) die CFTR-vermittelte Cl<sup>-</sup>-Sekretion bei CF-Patienten mit Klasse IV und V Mutationen verbessert. Weiter konnten wir erstmals zeigen, dass Ussing-Kammer-Messungen geeignet sind um die Verstärkung residueller CFTR-Funktion zu messen. Damit können sie ein neuer, sensitiver Endpunkt bei klinischen Studien zur Untersuchung der Effekte neuer Verstärker und Korrektoren bei CF-Patienten sein.