

Johanna Wunderer

Dr.med.

## **Der Einfluß von Alkohol und Vitamin E auf die epitheliale bcl-2 Expression in Kolon und Rektum der Ratte**

Geboren am 19.04.1973 in Würzburg

Reifeprüfung am 08.07.1992 in Coburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 2000/01

Physikum am 29.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Monterrey, Mexiko und Heidelberg

Staatsexamen am 30.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. H.K. Seitz

Chronischer Alkoholkonsum zählt zu den Risikofaktoren für die Entstehung verschiedener Malignome, unter anderem des kolorektalen Karzinoms. Alkohol per se wirkt nicht krebserregend, sondern durch unterschiedliche Mechanismen als Kokarzinogen. Im Dickdarm scheint dafür die durch Ethanol bzw. dessen Metabolite veränderte Regeneration der Mukosa wesentlich zu sein. Alkohol steigert die Epithelproliferation, wodurch die Gefahr einer malignen Entartung erhöht wird. Kolorektale Neoplasien im Allgemeinen weisen regelmäßig neben Hyperproliferation des Epithels auch eine Veränderung der Apoptoserate und der Expression des Apoptoseinhibitors bcl-2 auf. Vor allem bei der Tumorentstehung könnte dies eine Rolle spielen, indem bcl-2 das Überleben geschädigter Zellen ermöglicht. Als protektiver Faktor in der Prävention von kolorektalen Karzinomen gilt Vitamin E. Es verhindert die Bildung freier Radikale durch die Unterbrechung des Oxidationsprozesses und vermindert die Steigerung der Epithelproliferation in kolorektalen Adenomen. In experimentell induzierter Karzinogenese unter Alkoholgabe konnte Vitamin E die Tumorzinzidenz senken.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung chronischen Alkoholkonsums auf die Expression von bcl-2 in der Mukosa von Kolon und Rektum an männlichen Wistar-Ratten untersucht. Es wurde geprüft, ob die gleichzeitige Gabe von Vitamin E die Alkoholwirkung auf die bcl-2 Expression beeinflusst. Zusätzlich wurde der Effekt alleiniger Vitamin E-Gabe ohne Alkoholfütterung auf die Expression von bcl-2 beobachtet.

Die Ratten wurden für die Studie in fünf verschiedene Diätgruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Alkohol, Gruppe 2: Kontrolle, Gruppe 3: Alkohol + Vitamin E, Gruppe 4: Kontrolle + Vitamin E, Gruppe 5: ad libitum.

Gruppe 5 erhielt Standard-Laborkörnerfutter; die übrigen Gruppen wurden über 4 Wochen mit einer Flüssigdiät gefüttert, die in den Alkoholgruppen 35% der Kalorien in Form von Ethanol, in den Kontrollgruppen in Form von Glukose enthielt. Die mit Vitamin E supplementierten Gruppen erhielten täglich eine intraperitoneale Injektion von 30 mg  $\alpha$ -Tocopherol pro kg Körpergewicht, die anderen Gruppen eine Intralipid-Fettemulsion gleicher Dosierung.

Die aus Kolon und Rektum hergestellten Paraffinschnitte wurden mit Anti-bcl-2 Antikörper immunhistochemisch gefärbt. Danach wurde für jede Gruppe der bcl-2 Index bestimmt. Im Kolon ergaben sich weder zwischen Alkohol- und Kontrollgruppen noch zwischen mit Vitamin E-supplementierten und nicht -supplementierten Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich des bcl-2 Index. Die ad libitum körnergefütterte Gruppe zeigte gegenüber den Flüssigdiätgruppen einen signifikant erhöhten bcl-2 Index. Im Rektum dagegen konnte bei keiner der fünf Gruppen bcl-2 in den Epithelzellen der Mukosa nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß Alkohol keine Wirkung auf die epitheliale Expression von bcl-2 im Dickdarm hat. Auch Vitamin E beeinflusst die bcl-2 Expression nicht. Dagegen zeigt der Ballaststoffgehalt der Nahrung einen positiven Effekt auf die Expression von bcl-2 im Kolon. Die Epithelzellen in der Rektummukosa der Ratte exprimieren im Gegensatz zu jenen der Kolonmukosa kein bcl-2.