

Ingrid Bettina Wellisch
Dr. med.

CD95-vermittelte Apoptose in Kolonepithelzellen: eine pathogenetische Rolle bei Colitis ulcerosa

Geboren am 12.04.1968 in Sigmaringen
Reifeprüfung am 04.06.1987 in Sigmaringen
Studiengang der Medizin vom SS 1989 bis zum SS 1998
Physikum am 29.03.1994 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Pforzheim, Städtisches Klinikum
Staatsexamen am 11.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. P. Möller

Hintergrund dieser Studie waren Beobachtungen, daß die Kreuzvernetzung des CD95-Rezeptors durch einen spezifischen Antikörper oder seinen physiologischen Liganden CD95L Apoptose, sowie in manchen Zelllinien auch Wachstum induziert. Weiterhin war bekannt, daß normales Kolonepithel CD95 konstitutionell exprimiert.

Da die Funktion von CD95 im Kolonepithel jedoch unklar war, sollte im Rahmen dieser Arbeit die Bedeutung der CD95-Expression in normaler Kolonschleimhaut und unter chronisch-entzündlichen Bedingungen am Beispiel der Colitis ulcerosa untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurden intakte Kolonkrypten isoliert und es wurde die Wirkung der CD95-Ligation auf die Epithelzellen *in vitro* untersucht. Außerdem wurden CD95L-exprimierende Zellen und apoptotische Zellen *in situ* durch mRNA Hybridisierung, Immunhistochemie und DNA-nick end labeling dargestellt.

Dabei wurde festgestellt, daß nach CD95-Ligation die isolierten Kolonkryptenzellen innerhalb von 4 Stunden apoptotisch wurden. Ein wachstumsfördernder Effekt zeigte sich dagegen in unserem Modell nicht. Im normalen Kolon war die CD95L-Expression auf wenige mononukleäre Zellen beschränkt, die verstreut in der Lamina propria auftraten.

Die Verteilung dieser CD95-positiven Zellen in der Darmschleimhaut machte dabei eine Beteiligung des CD95/ CD95L-Systems bei der physiologischen Regeneration des Darmepithels unwahrscheinlich.

Im Gegensatz dazu war bei Colitis ulcerosa die Anzahl der interstitiellen CD95L-positiven Zellen und die Häufigkeit von Apoptosen, sowohl in der Lamina propria als auch im Epithel, signifikant erhöht. Weiterhin fanden wir eine fokale Kolokalisation subepithelialer CD95L-positiver mononukleärer Zellen und epithelialer Apoptosen.

Da intraepitheliale Lymphozyten jedoch ebenso wenig wie die Epithelzellen selbst CD95L exprimierten, war lediglich eine Apoptoseinduktion durch die lösliche Form von CD95L vorstellbar. Die besondere Bedeutung des CD95/

CD95L-System bei der Induktion epithelialer Apoptosen in der Colitis ulcerosa wurde dadurch unterstrichen, daß alternative Apoptoseinduktoren nur selten in der Schleimhaut zu finden waren (Perforin) oder die isolierten Kryptenzellen ihnen gegenüber relativ resistent erschienen (TNF-alpha). Folge des CD95-vermittelten epithelialen Zelltodes in der Colitis ulcerosa könnte schließlich ein Zusammenbruch der Barrierefunktion sein, der wiederum die Invasion pathogener Mikroorganismen ermöglichen und den Entzündungsprozeß dadurch aggravieren könnte.