

Milena Michalski
Dr. med.

Cannabinoide supprimieren die Sekretion von Zytokinen und Proteinen der extrazellulären Matrix in Sternzellen des Pankreas

Geboren am 10.03.1982 in Heidelberg
Staatsexamen am 25.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: PD Dr. Jörg Kleeff

Für die Leber-Fibrogenese konnte gezeigt werden, dass Cannabinoide das Voranschreiten der Fibrose verbessern. Die Rolle des Endocannabinoidsystem in der chronische Pankreatitis und Wirkungen synthetischer Cannabinoide auf pankreatische Stellatumzellen sind jedoch noch unbekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Aktivität des Endocannabinoidsystems in chronischer Pankreatitis evaluiert. Außerdem wurden mittels in-vitro-Versuchen die Effekte untersucht, die einerseits durch eine Blockierung und andererseits durch eine Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren auf pankreatischen Stellatumzellen hervorgerufen werden. Daneben wurden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt, die zeigten, dass Cannabinoid-Rezeptoren in chronischer Pankreatitis vorwiegend in Gebieten mit entzündlichen Veränderungen, auf Stellatumzellen sowie in Nerven exprimiert werden. In weiteren Untersuchungen zeigten sich im Vergleich zum normalen Pankreas verminderte Endocannabinoid-Spiegel. Auf der funktionellen Ebene führte die Blockierung des Cannabinoid-Rezeptors-1 auf pankreatischen Stellatumzellen zu erhöhter IL-6-, aber verminderter MCP-1-Sekretion, wobei die Matrix-Proteine Fibronectin und Kollagen unverändert blieben. Zudem bewirkte die Antagonisierung des Cannabinoid-Rezeptors-1 eine phänotypische Veränderung der Stellatumzellen hin zu kleinen, rundlichen Zellen mit einer Tendenz zu vermehrter Invasivität. Die Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren hingegen führte zu einer spezifischen Deaktivierung der Pankreas-Stellatumzellen, die sich einerseits in einer dosisabhängigen Wachstumsinhibition zeigte. Andererseits kam es zu einer Suppression der IL-6- und MCP-1-Sekretion, sowie zu einer Reduktion der Fibronectin- und Kollagen-Sekretion und zu einer erniedrigten alpha-SMA-Expression. Die Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren führte auch zu einer verminderten Invasivität der Stellatumzellen

und MMP-2 Sekretion, sowie zu Veränderungen in der Stellatumzellmorphologie, geprägt von einer Abnahme der Mikrofilamente im Zytoskelett. Zusammenfassend induziert eine Aktivierung des Cannabinoid-Systems in Pankreas-Stellatumzellen einen funktionell und metabolisch inaktiven Phänotyp. Dies könnte einen möglichen Ansatz zur Therapie der Entzündungsreaktion und Fibrose bei chronischer Pankreatitis darstellen.