Thomas Hank
Dr. med.

Rolle der HIF-Prolyl Hydroxylase Enzyme in der akuten Pankreatitis

Fach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. Oliver Strobel

Die akute Pankreatitis ist eine schwerwiegende Erkrankung des menschlichen Organismus mit unterschiedlichen Ausprägungsstufen. Bei den sehr heterogenen Entstehungsmechanismen führt die gemeinsame Endstrecke der initialen Pathogenese zu einer Autodigestion des Pankreas und einer davon unabhängigen inflammatorischen Entzündungsreaktion in der Frühphase der akuten Pankreatitis. Diese inflammatorische Reaktion ist vor allem durch die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten charakterisiert, die ihrerseits durch Freisetzen von Zytokinen eine maximale Rekrutierung von weiteren Entzündungszellen provozieren. Der Apoptose-Regulierung neutrophiler Granulozyten kommt somit eine wichtige Funktion im Verlauf der akuten Pankreatitis zu.

Hypoxia inducible factors (HIFs) werden im entzündlichen Milieu exprimiert und stabilisieren die neutrophilen Granulozyten durch eine verbesserte Sauerstoffzufuhr und Adaptation an anaerobe Gewebezustände. Die Regulierung der HIFs erfolgt durch die Prolyl-Hydroxylase-Enzyme (PHD1, PHD2 und PHD3), welche die HIFs im inflammatorischen Setting stabilisieren. Daneben ergeben sich Hinweise, dass diese Beziehung nicht nur einseitig besteht und spezifische Prolyl-Hydroxylase Enzyme auch HIF-unabhängige Eigenschaften besitzen.

In der hier vorliegenden Dissertationsschrift wird der Einfluss der Prolyl-Hydroxylase Enzyme auf den Verlauf der akuten Pankreatitis untersucht. Dazu wurde in einem murinen Cerulein-Modell eine akute Pankreatitis induziert und der Einfluss einer pharmakologischen Pan-Inhibition der PHD-Enzyme bzw. eine selektive genetische Deletion der einzelnen PHDs untersucht. In den nächsten Schritten der Forschungsarbeit wurden dann die zugrundeliegenden Pathomechanismen auf molekularbiologischer Ebene betrachtet. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine pharmakologische Pan-Inhibition der Prolyl-Hydroxylase Enzyme signifikant in einer verringerten Enzymsekretion mit einhergehender Reduzierung der Nekrosen im Pankreas resultiert. Dieser Effekt ging mit einer reduzierten

Anzahl von Entzündungszellen im Pankreas einher. Bei einer selektiven Genausschaltung konnten diese Effekte für PHD3, nicht aber für PHD1 oder PHD2, repliziert werden. In weiteren Untersuchungen konnte durch eine spezifische PHD3-Depletion in myeloiden Zellen ebenfalls eine Reduzierung des Azinuszell-Schaden während der akuten Pankreatitis gezeigt werden, bei einer gleichzeitig erhöhten Apoptose-Rate neutrophiler Granulozyten in PHD3-defizienten Tieren. Andere Pathomechanismen konnten keine Unterschiede in den untersuchten Gruppen in Bezug auf pro-inflammatorische Zytokine, oxidativen Stress, Zellproliferation oder basale in-vitro Amylase-Sekretion liefern.

Zusammenfassend reduziert die Pan-Inhibition der Prolyl-Hydroxlase Enzyme und die spezifische PHD3-Deletion den Gewebeschaden in der akuten Pankreatitis. Durch den Verlust von PHD3 kommt es zu einer erhöhten Apoptose-Rate neutrophiler Granulozyten im inflammatorischen Setting. Somit stellt eine Inhibition der PHD-Enzyme, insbesondere von PHD3, einen potentiellen neuen Therapieansatz in der akuten Pankreatitis dar.