



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Charakterisierung eines CED Mausmodells

Autor: Christian Andreas Weber
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor gamma (PPAR γ), ein Transkriptionsfaktor aus der Gruppe der "nuclear-hormone-receptor"-Familie sowie *KRAS* ("V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog"), ein Onkogen aus dem MAPK-ERK-Signalweg, sind beide im Rahmen der Pathogenese des Kolorektalkarzinoms (KRK) sowie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) von Bedeutung.

Das in dieser Arbeit im Rahmen einer Krebsstiftung der Arbeitsgruppe E. Burgermeister (Grants Burgermeister DKH #108287 und DKH #111086) untersuchte neue Mausmodell sollte ursprünglich den Zusammenhang zwischen *KRAS*-Aktivierung bei gleichzeitigem PPAR γ -Verlust im Rahmen der Pathogenese des KRK untersuchen. Unerwarteterweise wurden großflächliche Entzündungen, dem Morbus Crohn ähnlich, in den Dünndärmen der Versuchstiere gefunden. Es wurden insgesamt drei Mausgruppen verglichen: eine Wildtyp-Maus, eine Kontroll-Maus mit *KRAS*-Aktivierung und eine Fall-Maus mit *KRAS*-Aktivierung und gleichzeitigem PPAR γ -Verlust.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte mittels Immunhistochemie und mikroskopischen Untersuchungen gezeigt werden, dass eine Aktivierung von *KRAS* alleine keinen Einfluss auf das Immunsystem des Dünndarms der Versuchstiere hat. Der zusätzliche PPAR γ -Verlust führt zu einem signifikant vermehrten Vorhandensein von T-Zellen allgemein und regulatorischen T-Zellen speziell. Weiterhin kommt es zu einem tendenziellen Anstieg der Makrophagen. Die Anzahl der B-Zellen ist in allen drei Mausreihen konstant geblieben. Die Aggravierung der Entzündung ist deshalb am ehesten mit einer Veränderung der Immunhomöostase in Richtung M1 Makrophagen zu erklären. M1 Makrophagen sind dafür bekannt, proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-12 (IL-12) und IL-23 zu produzieren sowie eine Th1-dominante, proinflammatorische Immunantwort zu vermitteln. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass PPAR γ -Veränderungen durchaus einen Einfluss auf die Pathogenese von Entzündungen in Dünndärmen von Mäusen haben und die Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang von PPAR γ -Verlust und CED hin.

In dieser Arbeit konnte beobachtet werden, dass eine Therapie mit Rosiglitazone der *KRAS*+ Kontroll-Mäuse einen tendenziellen Anstieg der Makrophagenpopulation in den Dünndarmzotten dieser Mäuse zur Folge hatte. Dieser Anstieg ist am ehesten durch M2-Makrophagen zu erklären, da diese durch eine Ausschüttung von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-10 und TGF- β ("transforming growth factor- β ") wirken. Neben den schon bekannten Effekten auf die CED, wie beispielsweise einer Abschwächung der Expression von Zytokingenen aufgrund einer Inhibierung von NF- κ B ("Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells"), scheint der therapeutische Effekt von Rosiglitazon zusätzlich über das Hochregulieren von Makrophagen vermittelt zu werden. Dies unterstützt die These, dass die Substanzklasse der PPAR γ -Agonisten ein vielversprechender Ansatz zur Therapie der CED darstellt.

Darüberhinaus konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass es in serratierten Darmbereichen der Mäuse dieses Mausmodells zu einer Hochregulierung des Seneszenzmarkers p21 sowie zu einem Verlust des Proliferationsmarkers P-ERK1/2 kommt. Weiterhin fiel in dieser Arbeit auf, dass in den serratierten Regionen die T-Zellen komplett verdrängt waren. Dieses Phänomen ist hier erstmals beobachtet worden und bislang in der Literatur nicht beschrieben. Möglicherweise wirkt die Seneszenzinduktion als Infiltrationshindernis für Lymphozyten sowie als Entartungsbarriere.