

Nino Fejzibegovic  
Dr. med.

**The role of Smad7 is negatively regulating the profibrogenic growth factor transforming growth factor-beta in an experimental mouse model of chronic pancreatitis**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. Oliver Strobel

Die chronische Pankreatitis ist eine ernstzunehmende und bedrohliche Erkrankung, die durch einen irreversiblen Verlust der Morphologie und der Funktion der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet ist. Dieser Verlust ist primär einer Parenchymdestruktion aufgrund fortschreitender fibrotischer Umbauprozesse geschuldet. Der Wachstumsfaktor TGF- $\beta$  stellt einen der Hauptmodulatoren der Entzündungsreaktion in verschiedenen Organen, einschließlich der Bauchspeicheldrüse dar. Intrazellulär wird die TGF- $\beta$ -Signaltransduktion mittels der kleinen Smad-Proteine ermöglicht. Die Hemmung des Smad7-Proteins, eines der entscheidenden negativen Regulationsfaktoren des TGF- $\beta$ -Signalwegs, führte bereits in früheren transgenen Mausmodellen zu einer exzessiver renalen und hepatischen Entzündungsreaktion. Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, inwieweit Smad7 als negativer Regulator des TGF- $\beta$ -Signalweges die Fibroseentwicklung in einem experimentellen Modell der chronischen Pankreatitis beeinflusst und ob dessen Inhibition einen potenziellen therapeutischen Ansatz darstellen könnte.

Um die Rolle des Smad7-Proteins bei der chronischen Pankreatitis experimentell zu untersuchen, wurde durch repetitive Ceruleininjektionen bei Smad7-Wildtyp (n=13) und -

mutierten Mäusen (n=9) eine chronische Pankreatitis induziert; die Kontrollgruppe (n=10) erhielt Kochsalzlösung. Anschließend wurde der Schweregrad der Fibrose durch ein etabliertes histologisches Grading-System bewertet. Es wurden zudem immunhistochemische Analysen auf Collagen-I, CD11b und Vimentin durchgeführt und durch den fibrotischen Index- mittels ImageJ-Software- quantifiziert.

Bezüglich der folgenden histologischen Merkmale: fibrotische Remodellierung, Drüsenatrophie und duktale Dilatation zeigte die mit Cerulein behandelte Smad7-Mutantengruppe ein signifikant höheres Grading-Ergebnis der Fibrose im Vergleich zu der Wildtyp-Gruppe. Darüber hinaus wurde in der Cerulein-behandelten Smad7-Mutantengruppe eine signifikante Entzündungsreaktion mit ausgeprägten extrazellulären Kollagen-I-Ablagerungen sowie einem übermäßigen Entzündungsinfiltrat durch Makrophagen/mesenchymale Zellen beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit offenbaren eine signifikant schwerere chronische Pankreatitis und Fibrose in Smad7-defizienten Mäusen, was auf eine zentrale Rolle des Smad7-Proteins im TGF- $\beta$ -Regulationsmechanismus hindeutet. Da das Smad7-Protein als therapeutischer Angriffspunkt schwierig zu beeinflussen ist, bietet sich anhand dieser Ergebnisse die Inhibition von Smad7 als ein potenzieller Behandlungsansatz in der Therapie der chronischen Pankreatitis an.