

Shuai Yuan

Dr. med.

BCL-2 inhibition mitigates pouchitis in a preclinical rat model

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Pouchitis ist eine häufige Komplikation nach einer ileoanaler Pouch-Anal-Anastomose und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten. Die derzeitigen Behandlungsoptionen für Pouchitis sind begrenzt, weswegen dringend neue Ansätze für Immuntherapien gesucht werden. Die BCL-2-Familie spielt eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung von Zellapoptose. Die pharmakologische Inhibition von BCL-2 zeigte therapeutisches Potenzial bei einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen. Diese Studie zielt darauf ab, die Expressionsänderung und das therapeutische Potenzial von BCL-2 bei Pouchitis zu untersuchen.

Kolektomien und ileoanale Pouch-Anal-Anastomosen wurden durchgeführt, um ein Tiermodell zu etablieren, das den in der klinischen Praxis angewandten chirurgischen Verfahren in hohem Maße ähnelt. Um eine Pouchitis bei den Tieren zu induzieren wurde 5% DSS verwendet. ABT-199, ein sog. small molecule inhibitor, wurde zur Hemmung von BCL-2 benutzt. Für die Einschätzung des Schweregrades der Pouchitis wurde ein modifizierter Krankheitsaktivitäts-Index angewandt, der die folgenden Parameter umfasst: Veränderung des Körpergewichts, Stuhlkonsistenz und Blut im Stuhl. RT-PCR wurde verwendet, um die Expression inflammatorischer Zytokine und die BCL-2 Expression zu analysieren. Zum Nachweis der BCL-2 Proteine im Gewebe der Pouch wurden Immunoblots durchgeführt und um mikroskopische Veränderungen nachzuweisen wurde die Pouch-Mukosa histologisch und immunhistochemisch gefärbt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ein präklinisches Rattenmodell erfolgreich etabliert wurde, das Patienten mit Pouchitis sehr gut nachahmt. Das Expressionsniveau von BCL-2 war im Pouch-Gewebe nach der DSS-Behandlung erhöht. Die Symptome und entzündlichen Veränderungen der Pouchschleimhaut verhielten sich bei den Tieren ähnlich wie bei Patienten mit Pouchitis. Die pharmakologische BCL-2-Hemmung durch ABT-199 verringerte die Infiltration von Entzündungszellen und ebenso die entzündungsfördernde Zytokinproduktion signifikant und milderte so die DSS-induzierte Pouchitis.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine erhöhte BCL-2-Expression ein Merkmal von DSS-induzierter Pouchitis ist. Die pharmakologische BCL-2-Inhibition könnte in Zukunft als vielversprechende Therapieoption bei Pouchitis dienen.