

Zusammenfassung Dissertation

Vanessa Maren Opitz

Dr.med.

The impact of the HIF-prolyl hydroxylases on postoperative abdominal adhesions

Fachgebiet: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. Martin Schneider

Postoperative Verwachsungen nach abdominalchirurgischen Eingriffen stellen eine Komplikation von hoher klinischer Relevanz dar. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen verlässliche präventive und therapeutische Maßnahmen. Weitere Forschung zu diesem Thema ist daher notwendig.

Pathologische fibrotische Prozesse sind charakteristischerweise durch die Initiierung der inflammatorischen Kaskade mit folgender Gewebhypoxie bedingt. Unter hypoxischen Bedingungen wird auf zellulärer Ebene der HIF-Signalweg aktiviert. Dieser führt zur Expression spezifischer Gene, die unter anderem zur Aufrechterhaltung des zellulären Metabolismus beitragen.

Dieser spezifische Anpassungsmechanismus wird durch eine Gruppe hochgradig sauerstoffsensibler Enzyme - die HIF-Prolylhydroxylasen (PHDs) - reguliert. Diese Dissertation liefert wichtige Einblicke in die Mechanismen die zur Entstehung postoperativer Adhäsionen beitragen, sowie den Einfluss der PHDs auf die zugrundeliegenden zellulären Prozesse.

In den Versuchen mit genetisch modifizierten Mäusen konnte gezeigt werden, dass der partielle Knockdown von PHD2 (PHD2^{+/-}) zu einer signifikanten Reduktion der postoperativen Adhäsionsbildung führt. Hierfür wurde ein etabliertes Modell zur experimentellen Induktion und Evaluation von abdominalen Adhäsionen verwendet. Im Gegensatz hierzu zeigte weder der komplette Knockout von PHD1 (PHD1^{-/-}) und PHD3 (PHD3^{-/-}) noch die intraperitoneale Verabreichung der pharmakologischen PHD-Inhibitoren EDHB und DMOG einen positiven Einfluss auf die Quantität der gebildeten Adhäsionen. Diese Ergebnisse weisen auf isoform-spezifische Effekte der PHDs hin.

Darüber hinaus zeigten die durchgeführten immunhistochemischen Analysen des Adhäsionsgewebes der PHD2^{+/-} Tiere eine signifikante Reduktion der Infiltration durch Makrophagen. Zur weiteren Charakterisierung der zellulären Prozesse erfolgten in vitro Experimente mit Makrophagen.

Hier konnte gezeigt werden, dass sowohl durch den genetischen Knockdown, als auch durch die pharmakologische Hemmung von PHD2, ein Polarisationsshift der Makrophagen (primäre murine Knochenmarksmakrophagen, murine peritoneale Makrophagen) in Richtung des M2/immunmodulatorischen Phänotyps hervorgerufen werden kann.

Diese Beobachtung deckt sich mit weiteren veröffentlichten Studien, welche ebenfalls einen positiven Effekt von M2 polarisierten Makrophagen auf die Adhäsionsbildung beschreiben.

Diese Arbeit zeigt den positiven Effekt von PHD2^{+/-} auf die Bildung von postoperativen abdominalen Adhäsionen und bietet somit einen neuen Startpunkt zur Erforschung von präventiven und therapeutischen Methoden. Darüber hinaus liefert sie wichtige Erkenntnisse zur gezielten Beeinflussung der Polarisation von Makrophagen durch die pharmakologische sowie genetische Manipulation von PHD2.