

Kilian Kennel
Dr. med.

Funktionelle Charakterisierung der Hypoxie-induzierbarer Faktor-Prolylhydroxylasen 1, 2 und 3 bei der Pathogenese Kolitis-assoziiierter Karzinome

Fach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Die Colitis ulcerosa ist eine der zwei Hauptformen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Sie geht mit teilweise erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität Betroffener einher und muss medikamentös, in ca. 20% der Fälle auch chirurgisch behandelt werden. Colitis ulcerosa-Patient*innen weisen darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Kolitis-assoziierten Karzinoms auf. Dieser Subtyp des Kolorektalkarzinoms entsteht auf dem Boden der chronischen Entzündungsreaktion in der Kolonmukosa und unterscheidet sich bezüglich molekularer Signaturen, der histopathologischen Erscheinung, Klinik und Prognose vom sporadischen Kolorektalkarzinom. Da die Auftretenswahrscheinlichkeit von Kolitis-assoziierten Karzinomen mit der Entzündungsaktivität im Kolon korreliert, ist die effektive anti-inflammatorische Therapie eine der wichtigsten Maßnahmen zur Vorbeugung dieser Tumoren. Die Hypoxie-induzierbarer Faktor-Prolylhydroxylasen 1, 2 und 3 (im Folgenden als „Prolylhydroxylase 1“, „2“ oder „3“ bezeichnet) kommen dabei als potenzielle Zielmoleküle für eine anti-entzündliche Therapie der Kolitis in Betracht, da sie pharmakologisch hemmbar sind und die Prolylhydroxylase-Inhibition im Mausmodell der Kolitis effektiv ist. Insbesondere das Prolylhydroxylase 1-Isoenzym besitzt krankheitsverstärkende Funktion bei der Kolitis. Beim Kolorektalkarzinom hingegen sind die Prolylhydroxylasen anti-tumorigene Faktoren. Die Bedeutung der Prolylhydroxylasen bei der Pathogenese des Kolitis-assoziierten Karzinoms ist jedoch unklar.

Die vorliegende Arbeit hatte daher zum Ziel, den Einfluss der Prolylhydroxylasen auf die chronische Kolitis und Kolitis-assoziierte Tumorentstehung zu untersuchen und zugrundeliegende biologische Mechanismen zu charakterisieren.

Hierzu wurden unter Verwendung des Azoxymethan/Dextransulfat-Natrium-Modells Kolitis-assoziierte Tumoren in Prolylhydroxylase 1, 2 und 3-defizienten Mäusen sowie Kontrollen induziert. Es zeigte sich, dass Prolylhydroxylase 1-defiziente Mäuse vor der chronischen Kolitis geschützt waren und im Vergleich zu Kontrollmäusen ein vermindertes Kolitis-assoziiertes Tumorwachstum zeigten. Prolylhydroxylase 3-defiziente Mäusen präsentierten keine Veränderungen der Kolitisaktivität und des Kolitis-assoziierten Tumorwachstums. Bei Prolylhydroxylase 2-haplodefizienten Mäusen war die Kolitisaktivität gegenüber Kontrollen unverändert, das Tumorwachstum jedoch verstärkt. Weitere Untersuchungen ergaben, dass Prolylhydroxylase 2-Haplodefizienz die Tumorzellproliferation steigert und die Genexpression des Epidermal Growth Factor Receptor-Liganden Epiregulin, sowie der Zytokine Interleukin-6 und Interleukin-11 in Kolitis-assoziierten Tumoren erhöht. Auch die Aktivierung der stromabwärts des Epidermal Growth Factor Receptors und der Interleukin-6 und Interleukin-11-Rezeptoren agierenden Signalmoleküle Signal Transducer and Activator of Transcription 3 und Extracellular Signal-regulated Kinase Kinase 1 und 2 war in Prolylhydroxylase 2-

defizienten Tumoren erhöht. Schlussendlich fand sich in Tumoren von Prolylhydroxylase 2-defizienten Tieren auch eine Erhöhung der Zahl tumorassoziierter Makrophagen und Prolylhydroxylase 2-haplodefiziente Makrophagen zeigten ex vivo eine erhöhte Epiregulin-Expression und pro-tumorigene Eigenschaften. Die Induktion Kolitis-assoziiierter Tumoren in Mäusen mit konditionalem Prolylhydroxylase 2-Verlust im hämatopoietischen oder epithelialen Zellkompartiment demonstrierte, dass Prolylhydroxylase 2-Defizienz in Immunzellen für die in global Prolylhydroxylase 2-haplodefizienten Tumoren beobachteten Veränderungen mitverantwortlich ist.

Aus diesen Befunden wurde geschlossen, dass die drei Prolylhydroxylase-Isoenzyme die chronische Kolitis und Kolitis-assoziierte Tumorentstehung in unterschiedlicher und nicht-redundanter Weise beeinflussen: der Verlust des Prolylhydroxylase 1-Isoenzyms wirkt dämpfend auf den Verlauf der chronischen Kolitis und hemmt die Kolitis-assoziierte Tumorentstehung, während das Prolylhydroxylase 3-Isoenzym weder den Verlauf der Kolitis noch die Kolitis-assoziierte Tumorigenese beeinflusst. Prolylhydroxylase 2 hingegen besitzt anti-tumorigene Funktionen bei der Pathogenese Kolitis-assoziiierter Karzinome, wie das verstärkte Tumorwachstum in Prolylhydroxylase 2-haplodefizienten Tieren zeigte. Die anti-tumorigene Wirkung von Prolylhydroxylase 2 ist dabei zumindest in Teilen auf die Reduktion der pro-tumorigenen Eigenschaften von Makrophagen sowie eine reduzierte Expression von Epiregulin in diesen Zellen, außerdem auf eine Reduktion der intratumoralen Expression bzw. Aktivierung der pro-tumorigenen Zytokine und Signalmoleküle Interleukin-6, -11, Signal Transducer and Activator of Transcription 3 und Extracellular Signal-regulated Kinase Kinase 1 und 2 zurückzuführen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Komplexität der Hypoxie-Signalwege bei Entzündungs- und tumorbiologischen Vorgängen und die gewonnenen Erkenntnisse besitzen angesichts des Einsatzes unselektiver (das heißt, isoform-unspezifischer) Prolylhydroxylase-Inhibitoren im Menschen möglicherweise klinische Implikationen.