

HINTERGRUND:

Die Gruppe der mitogen aktivierten Proteinkinasen (MAPK) stellt durch ihre Beteiligung bei entzündlichen Signaltransduktionswegen einen neuen Angriffspunkt in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) dar. Dabei scheint auch die zu der Gruppe der MAPK gehörende c-Jun N-terminalen Kinase (JNK) mit ihren drei Isoformen JNK1-3 eine entscheidende Rolle zu spielen. Es ist noch unklar, welche dieser drei Isoformen beteiligt ist. In der vorliegenden Studie wurde die Funktion von JNK1 in der chronischen DSS-Colitis (Dextran Sulfat Natrium) an JNK1 *knock out* Mäusen untersucht.

MATERIAL UND METHODEN:

In weiblichen JNK1 *knock out* (JNK1 k.o.) Mäusen sowie den entsprechenden *littermate* Kontrollen (WT1) erfolgte die Induktion einer chronischen DSS Colitis durch zyklische Verabreichung von 1,7% DSS-Lösung und reinem Trinkwasser *ad libitum* für jeweils 5 Tage über einen Zeitraum von 30d (n = 12). Zusätzlich erhielt je eine Kontroll-Gruppe nur Trinkwasser. Täglich erfolgte die klinische Beurteilung der Tiere mittels *Disease Activity Index* (DAI), wobei Körpergewicht, Stuhlbeschaffenheit und Auftreten von (okkultem) Blut erfasst wurden.

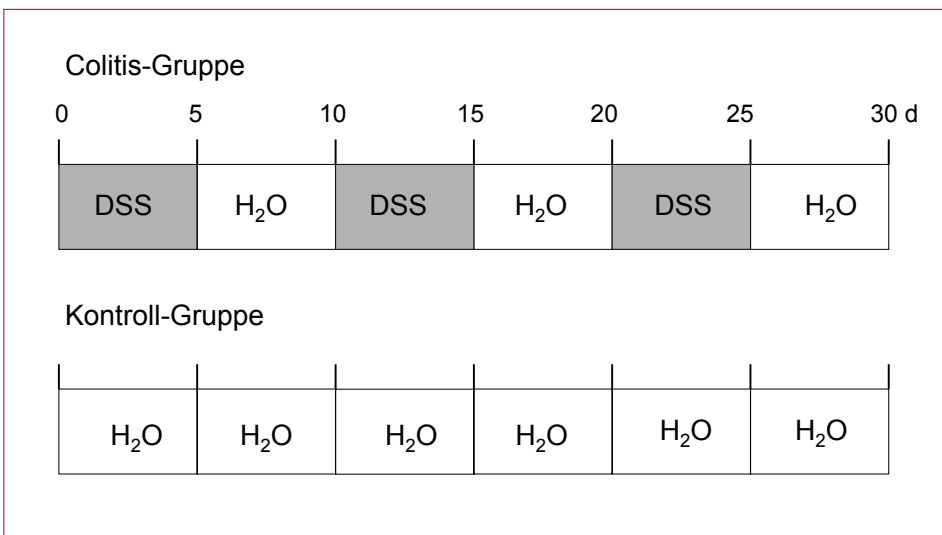


Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes: Zyklische Applikation von DSS 1,7% und Wasser *ad libitum* in je 5-tägigen Blöcken für insgesamt 30d. Kontroll-Gruppe mit reinem Wasser.

ERGEBNISSE:

Sowohl in der WT1 Gruppe als auch in der JNK1 k.o. Gruppe war eine chronische Colitis nachweisbar. Bezüglich der Krankheitsaktivität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

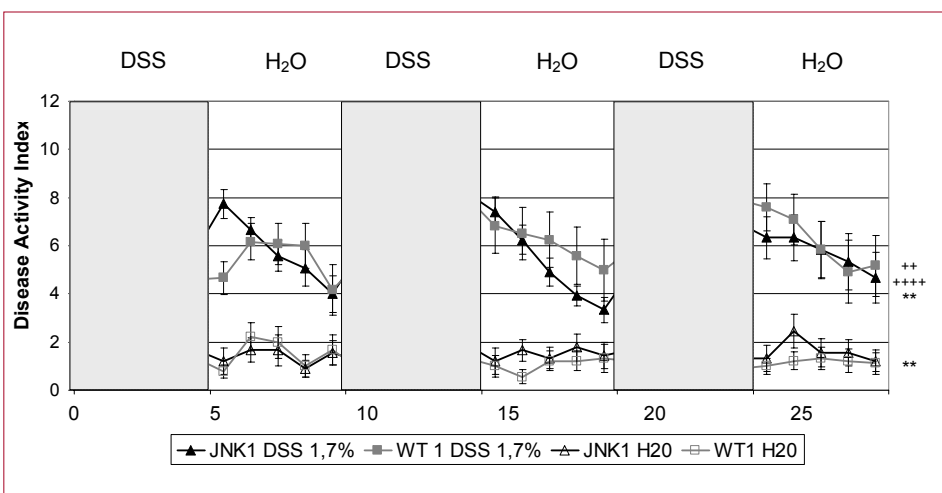


Abb. 2: *Disease activity index* in JNK1 *knock out* Mäusen (JNK1 ko) und JNK1 *littermates* (WT1) nach Applikation von 3 Zyklen 1,7% DSS bzw. H₂O in der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwerte \pm SEM (** p < 0,001 **** p < 0,0005 1,7% DSS vs. H₂O Kontrolle; ** n.s. JNK1 k.o. vs. WT1; GLM repeated measures analysis over all time points). *Disease activity index* nach Cooper, Murthy et al. 1993, Lab Invest 69:238-49.

ERGEBNISSE (Forts.):

Bezüglich der Mortalität bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei sich tendenziell ein Überlebensvorteil für die JNK1 k.o. Gruppe darstellte (16,7% für JNK1 k.o. gegenüber 25% für WT1, n.s.).

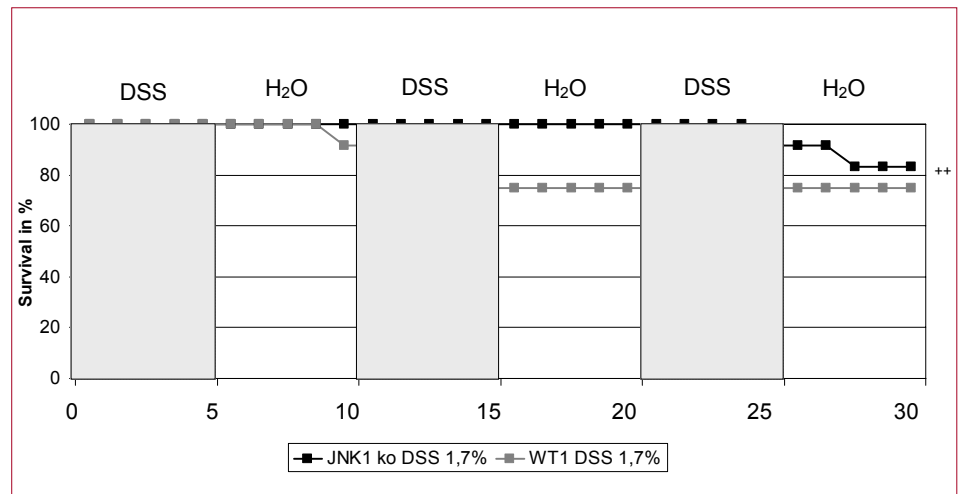


Abb. 3: Kumulatives Überleben in JNK1 *knock out* Mäusen (JNK1 k.o.) und JNK1 *littermates* (WT1) nach Applikation von 3 Zyklen 1,7% DSS. Kein Unterschied zwischen JNK1 k.o. und WT1 (** n.s. JNK1 ko vs WT1; Log Rank Test). Die Hazard Ratio betrug 0,6 für JNK1 k.o. im Vergleich zum WT1 (n.s., cox regression analysis over all time points).

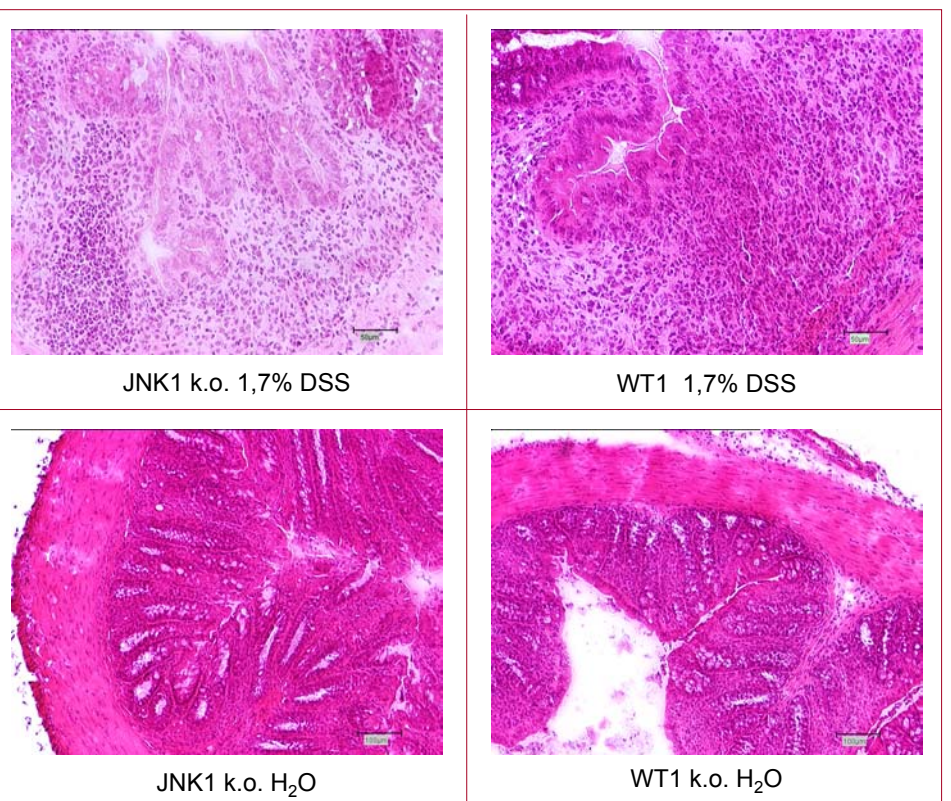


Abb. 3: Repräsentative H&E Schnitte (8µm) aus dem distalen Colon von JNK1 *knock out* Mäusen (JNK1 k.o.) und JNK1 *littermates* (WT1) nach Applikation von 3 Zyklen 1,7% DSS bzw. H₂O in der Kontrollgruppe. Sowohl in den JNK1 *littermates* (WT1) als auch in den JNK1 *knock out* (JNK1 k.o.) war eine floride Colitis nachweisbar. Ebenfalls kein Unterschied in den H₂O – Kontrollgruppen zwischen den Genotypen.

DISKUSSION:

MAPK-Inhibitoren gelten als viel versprechende Substanzgruppe in der CED-Therapie. Da die bisherigen MAPK-Inhibitoren jedoch unspezifisch mehrere MAPK hemmen (JNK, p38 u.a.) ist nicht klar, welche der MAPK das optimale therapeutische *target* darstellt. Im hier vorgestellten Tiermodell der DSS-Colitis konnte erstmals gezeigt werden, dass bei Mäusen die MAPK JNK1 keine entscheidende Rolle für die Krankheitsaktivität spielt. Weitere Versuche mit *knock out* Tieren der anderen JNK-Isoformen werden Aufschluss über die Funktion der JNK in CED liefern.