



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**TGF- β 1 Antisense moduliert die Expression des
Zelladhäsionsfaktors β -catenin in Gehörgangschlesteatom-
Zellkulturen**

Autor: Clemens Frithjof Anders
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Naim

Das Gehörgangschlesteatom (engl.: external auditory canal cholesteatoma, EACC) ist mit einer Inzidenz von 1:1000 otologisch neu erkrankten Patienten eine seltene Erkrankung des Gehörgangs bei der es sich um eine Hyperplasie des mehrschichtigen Plattenepithels handelt. In einem fortgeschrittenen Stadium kann das EACC den knöchernen Anteil des äußeren Gehörganges destruieren. Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung der Adhäsionsbiologie und die Modulation der Gewebsintegrität des Gehörgangschlesteatoms auf zellulärer Ebene. Hierzu wurde die Expression und Modulation von β -catenin untersucht, um anhand der TGF- β 1 Antisense-Oligonukleotid Behandlung der Zellkulturen einen gewissen Einblick in die Pathophysiologie des Gehörgangschlesteatoms zu bekommen.

Analysiert wurden jeweils 17 Gewebeproben vom Gehörgangschlesteatom und normaler Gehörgangshaut, die während chirurgischer Eingriffe in der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Mannheim gewonnen wurden. Geprüft wurden hierbei Hypothesen bezüglich charakteristischer Expressionsmuster des Adhäsionsfaktors β -catenin. Anschließend wurde in Hinblick auf die gewonnenen Erkenntnisse eine TGF- β 1 Antisense-Oligonukleotid Behandlung der EACC-Zellen mit nachfolgender Ermittlung der Auswirkung auf die Konzentration von β -catenin durchgeführt.

Mit den Methoden der Immunhistochemie, Western Blot, ELISA, rt-PCR und schließlich der Antisense-Oligonukleotid Inkubation konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

Die Expression des Zonula adherens Proteins β -catenin war in den suprabasalen Schichten der EACC-Zellproben wesentlich schwächer reaktiv als in den basalen epithelialen Schichten. Im Gegensatz dazu fand sich in der normalen Gehörgangshaut eine durchweg homogene murale Expression des β -catenin. Nach der TGF- β 1 Antisense-Oligonukleotid Behandlung der EACC-Zellkulturen zeigte sich eine signifikant gesteigerte Konzentration des β -catenins. Dies wies auf eine gesteigerte Gewebsintegration hin. Diese Beobachtung impliziert ebenso, dass die charakteristische Eigenschaft des Gehörgangschlesteatoms, invasiv destruierend zu wachsen, vermindert zu sein schien.

Sicherlich ist eine Vielzahl von verschiedenen Zytokinen mit ihren komplexen Wechselwirkungen in der Entstehung und dem Fortschreiten der EACC-Erkrankung involviert. Die gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit können die wissenschaftliche Grundlage für eine klinisch-therapeutische Anwendung schaffen und unterstützen den Ansatz, dass die Antisense Therapie gegen TGF- β 1 eine sinnvolle Behandlungsstrategie bei der Prävention der durch β -catenin verursachten verminderte Gewebsintegrität sein könnte. In der Zukunft könnten sich hieraus neue Ansatzpunkte für Therapiemöglichkeiten nicht nur des Gehörgangschlesteatoms ergeben.