



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

**Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) moduliert die Expression
des Adhäsionsproteins β -catenin in der Fibroblastenzellkultur der
chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis**

Autor: Jörg Demand
Klinik: Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Hörmann

Ziel dieser Untersuchung war die Charakterisierung der β -catenin-Expression in der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nach Abrogation des Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) mit Antisense-Oligonukleotiden. Es wurden Fibroblasten aus Polyposisgewebe von 6 Patienten mit chronisch-polypöser Rhinosinusitis in der Universitäts-HNO-Klinik Mannheim kultiviert und anhand der Methoden der Immunhistochemie zum Nachweis von β -catenin am nativen Gewebe und Kontrolle, der ELISA zur Quantifizierung von β -catenin nach Inkubation bis zu 72 Stunden mit TGF- β 1 Antisense (3 und 6 μ mol) und des Western Blot zur Kontrolle der ELISA-Ergebnisse und der angewandten Antikörper untersucht. Insgesamt wurde festgestellt, dass nach 72 Stunden Inkubationszeit eine signifikante Minderung der β -catenin-Konzentration nach Inkubation mit beiden Konzentration 3 und 6 μ mol TGF- β 1-Antisense vor ($p < 0,05$) vorlag. Die Proliferationsrate der inkubierten Fibroblasten war gegenüber der Kontrolle nicht erhöht. Der durchschnittliche β -catenin-Wert lag bei den behandelten Zellen bei 55 pg/ml, bei den unbehandelten Zellen bei 35 pg/ml. Die Expression von β -catenin war insbesondere in allen Zellschichten des Flimmerepithels gleich. Die subepitheliale Expression war auf die in Mesenchym lokalisierte Zellnester (insbesondere Fibroblasten) begrenzt. Insgesamt war die Schlussfolgerung, dass TGF- β 1-Antisense nicht nur die TGF- β 1-Expression verhinderte, sondern auch die Expression von β -catenin verminderte. Die beiden Signalwege von TGF- β 1 und β -catenin besitzen mindestens einen Schnittpunkt, an dem die Antisense-Behandlung zur Modulierung der β -catenin Konzentration führen kann. TGF- β 1 ist je nach Konzentrationslage entweder ein proliferatives Zytokin und steigert ebenso β -catenin, welches zur Bildung von Polyposis der chronischen Rhinosinusitis führt. TGF- β 1 ist in einer gewissen Konzentration anti-inflammatorisch protektiv. Bezugnehmend auf das Model der eosinophilen chronischen Rhinosinusitis ECRS könnte offensichtlich ein Ungleichgewicht zwischen TGF- β 1 und β -catenin bestehen, so dass die proliferative Komponente hier zum Tragen kommt und ein unkontrolliertes Wachstum unter Bedingungen einer chronischen Schleimhautentzündung zu einer „Polyposis nasi“ der ECRS führen kann. Eine therapeutische Behandlungsstrategie ist demnach also durch gezielte Abrogation von TGF- β 1 möglich und zu diskutieren. Dennoch ist festzuhalten, dass wohl ein komplexes Zusammenspiel vieler unterschiedlicher Zytokine im Rahmen der Entstehung der chronisch-polypösen Rhinosinusitis vorliegt; durch diese Arbeit konnte die wichtige Funktion von TGF- β 1 und β -catenin in diesem Gesamtkomplex veranschaulicht werden.