

Paul Gregor Flechsig
Dr. med.

Einfluss von TGF-beta-Signalinhibition und Matrixmetalloproteinase(MMP-13)-Defizienz auf die strahleninduzierte Lungenfibrose: *in-vivo* und *in-vitro* Experimente an der Maus

Geboren am 03.06.1983 in Mannheim

Staatsexamen am 09.06.2010 an der Universität Heidelberg

Institut: Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter E. Huber

Eine Bestrahlung der Lunge kann auch im durchstrahlten Normalgewebe schwerwiegende Schäden verursachen. Als frühe klinische Reaktion entsteht eine Pneumonitis, wobei diese im weiteren Verlauf in eine strahleninduzierte Lungenfibrose übergehen kann. Die damit einhergehende Synthese kollagener Fasern wird durch Zytokine wie TGF-beta, aber auch durch Proteinase, wie die Matrixmetalloproteinase-13 moduliert. Im Rahmen eines Mausmodells wurde in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung der Inhibition des TGF-beta-Rezeptors sowie der Matrixmetalloproteinase-13 auf die Entstehung strahleninduzierter Pneumonitis und Lungenfibrose untersucht. Eine weitere Fragestellung war, ob der Zeitpunkt der Applikation des TGF-beta-Rezeptors eine Auswirkung auf die Fibroseentwicklung hat. Dazu wurde der Thorax der Versuchstiere einmalig mit einer Dosis von 20 Gy eines Hochenergie-Photonenstrahls (6MeV) bestrahlt. Die antifibrotische Therapie mittels kleinmolekularer Rezeptortyrosinkinaseinhibition des TGF-beta-Rezeptors erfolgte in den unterschiedlichen Untersuchungsgruppen zu verschiedenen Zeitpunkten, entweder vor der Bestrahlung, oder danach, entweder über einen Zeitraum von vier Wochen, oder über den gesamten Versuchszeitraum von 20 Wochen. Zur Untersuchung der Rolle der Matrixmetalloproteinase-13 wurden MMP-13-Knockout-Mäuse verwendet. Um den Entstehungsprozess der Lungenfibrose zu beobachten, wurden in Woche 6, 16 und 20 nach Bestrahlung bildgebende Verfahren (VCT, MRT) eingesetzt, außerdem wurden an Tag 2, Woche 6, 16 und 20 nach Bestrahlung histologische Untersuchungen vorgenommen. Zusätzlich wurden humane Fibroblasten bestrahlt und mit dem TGF-beta-Inhibitor inkubiert, um mögliche Signalveränderungen mittels Expression profiling zu untersuchen. Als Bestrahlungsfolge zeigte sich bei allen unbehandelten, beziehungsweise MMP-13-Wildtyp-Mäusen eine ausgeprägte Lungenfibrose. Erste radiologische Zeichen konnten in

Woche 16 beobachtet werden, histologisch zeigte sich über den gesamten Versuchszeitraum der histologische Umbauprozess von der frühen Pneumonitis mit Monozyteninfiltration und Ödem bis hin zur manifesten Fibrose mit Kollagenablagerungen und Verbreiterung der Alveolarsepten. Die mit dem TGF-beta-Inhibitor behandelten Tiere zeigten eine reduzierte Fibroseentstehung mit deutlich abgemilderten radiologischen und histologischen Zeichen einer Pneumonitis und Fibrose. Von diesen Verbesserungen profitierten vor allem jene Tiere, die vor der Strahlenexposition mit dem TGF-beta-Inhibitor behandelt wurden. Bei den MMP-13-defizienten Mäusen konnte eine verminderte Lungenfibrose beobachtet werden, wobei die Entstehung einer akuten Pneumonitis nur wenig beeinflusst war.

Die Hemmung des TGF-beta-Rezeptors mittels kleinmolekularer Rezeptortyrosinkinaseinhibition stellt somit eine vielversprechende Therapieoption für die Behandlung der strahleninduzierten Lungenfibrose dar. Ein Maximum an Effizienz lässt sich durch die Blockade des TGF-beta-Signalweges bereits vor der Strahlenexposition erzielen. Der fibroreduktive Effekt ist aber auch bei Applikation nach Strahlenexposition vorhanden. Außerdem wurde gefunden, dass MMP-13 eine wichtige Rolle bei der strahleninduzierten Lungenfibrose spielt. Klinisch könnte eine Inhibition von MMP-13 durch sogenannte TIMPs (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases) möglicherweise von Nutzen sein.