

Vera Simon
Dr. med.

Wirkung von Mycophenolsäure auf humane Fibroblasten Proliferation, Migration und Adhäsion, *in vitro* und *in vivo*

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Morath

Mycophenolsäure (MPA) ist ein hochselektiver, nicht- kompetitiver, reversibler Inhibitor der Inositolmonophosphatdehydrogenase (IMPDH), dem Schlüsselenzym der Guanosinnukleotidbiosynthese. MPA hemmt die Proliferation von T- und B- Lymphozyten durch eine Verringerung des intrazellulären Guanosinnukleotidspiegels; daher wird es heute vor allem als Immunsuppressivum in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Da Fibroblasten ähnlich wie T- und B- Lymphozyten auf die Neusynthese von Guanosinnukleotiden angewiesen sind, vermutet man, dass die Behandlung mit Mycophenolsäure die Zellteilung und Proliferation der Fibroblasten beeinflusst. Dies könnte eine mögliche Erklärung für das gehäufte Vorkommen von Wundheilungsstörungen z.B. nach Nierentransplantationen sein.

Der Einfluss von Mycophenolsäure auf Fibroblasten *in vitro* und *in vivo* sollte von unserer Arbeitsgruppe untersucht werden. Einen besonderen Schwerpunkt wurde dabei auf die Fibroblastenfunktion (Adhäsion, Migration) gelegt, die für die Wundheilung von elementarer Bedeutung ist. Außerdem sollte der antifibrotische Effekt von MPA und das damit verbundene längere Transplantatüberleben nach Nierentransplantation genauer untersucht werden.

Wir zeigten in unseren Experimenten den Einfluss von Mycophenolsäure auf die Fibroblastenproliferation. Außerdem demonstrierten wir eine Verringerung der zytoskelettalen Proteine Vinculin, Aktin und Tubulin in Zellen, die mit pharmakologischen Dosen von MPA behandelt wurden, anhand von Microarray- Technologie, real time- PCR und Westernblot. Die Reduktion der RNA und der Proteinmenge wird auch von strukturellen Veränderungen des Zytoskeletts in den MPA- behandelten Fibroblasten begleitet, wie wir in der Immunfluoreszenz zeigen konnten. Die Effekte auf die Fibroblastenmigration und damit auch auf die Wundheilung wurden mittels Scratch- Test untersucht. Hier konnte die gehemmte Migrationsfähigkeit der behandelten Fibroblasten demonstriert werden. Im Gegensatz dazu wurde eine vermehrte Zelladhäsion in Mycophenolsäure- behandelten Fibroblasten beobachtet.

Die Resultate der Zellkulturexperimente wurden danach auf Hautbiopsien von nierentransplantierten Patienten übertragen. Die Hautbiopsien von Patienten, die mit MPA behandelt wurden exprimierten weniger Vinculin, Tubulin und Aktin verglichen mit Kontrollbiopsien.

Die Untersuchungsergebnisse des Einflusses von Mycophenolsäure auf Fibroblasten zeigten Störungen der Zellproliferation, Migration und Adhäsion, was die vermehrt auftretenden Wundheilungsstörungen nach Transplantation erklären würde. Die MPA- induzierten, beobachteten Veränderungen der Fibroblasten könnte aber auch den positiven Effekt von Mycophenolsäure auf Nierentransplantate in Bezug auf Vernarbung und Fibrosierung erklären.