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

Einfluss der TGF-β1 Antisensetherapie auf kollagenbindende Integrine keloidaler Fibroblasten

Autor: Franziska Meinzer
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktormutter: Prof. Dr. H. Sadick

Keloide stellen eine benigne fibroproliferative Bindegewebswucherung unbekannter Ursache dar, die meist posttraumatisch durch überschießende Narbenbildung entsteht. Trotz intensiver Forschung konnte bisher der genaue Pathomechanismus, der zur Entstehung von Keloiden führt, nicht geklärt werden. So ist die Behandlung von Keloiden bis zum heutigen Tag oft nicht zufriedenstellend und stellt für die Behandelnden noch immer einer Herausforderung dar. Die Vielzahl der therapeutischen Möglichkeiten beim Keloid verdeutlicht als Indiz der ungeklärten Pathogenese, dass aktuell noch kein befriedigendes Behandlungsschema vorliegt.

Der Wachstumsfaktor TGF-β1 wird als zentraler Mediator der Keloidentstehung betrachtet. Neben einer gesteigerten Kollagensynthese führt dieses profibrotische Zytokin auch zu einem Anstieg der Integrinexpression. Außerdem konnte bereits in mehreren Studien eine massiv erhöhte Konzentration von TGF-β1 in Keloidnarben nachgewiesen werden.
Aufgrund des entscheidenden Einflusses, den TGF-β1 auf die Expression von unterschiedlichen Integrinen der Gruppe αβ1 ausübt, wurde für die Arbeitshypothese in der vorliegenden Studie ein Einfluss des Wachstumsfaktors TGF-β1 auf die wichtigsten kollagenbindenden Integrine, α1β1, α2β1 und α3β1, in keloidalen Fibroblasten postuliert.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst mittels Immunhistochemie die Expression der Integrine α1β1, α2β1 und α3β1 in Fibroblasten aus gesunder Haut mir solchen aus Keloidnarben verglichen. Dabei waren die Expressionsmuster für die Integrine α1β1 und α2β1 in sämtlichen keloidalen Gewebeproben erhöht. Für das Integrin α3β1 konnten keine eindeutigen Unterschiede erkannt werden.

Des Weiteren wurde eine Antisensetherapie, eine gentherapeutische Methode zur Blockierung der Translation eines gewünschten Zielgens, angewandt. Dabei haben wir keloidale Fibroblastenzellkulturen mit TGF-β1-orientierten Antisense-Oligonukleotiden behandelt, um so den Effekt von TGF-β1 auf die Expression von Integrinen in Fibroblasten aus Keloiden im Vergleich zu gesunder Haut zu untersuchen. Auf mRNA-Niveau führte dies zu einem Anstieg der α-Untereinheiten bei gleichzeitigem Abfall der Untereinheit β1. Auf Proteinebene konnte immunhistochemisch eine signifikante Verminderung der Signalintensität der Integrine α1β1 und α2β1 und uneinheitliche Expressionsmuster für α3β1 beobachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig durch Anwendung von TGF-β1-orientierten Antisense-Oligonukleotiden der Einfluss auf die wichtigsten kollagenbindenden Integrine untersucht. Dabei konnte ein direkter Einfluss von TGF-β1 auf die Integrine α1β1 und α2β1 nachgewiesen werden. Es scheinen jedoch voneinander unabhängige, parallel wirkende Mechanismen abzulaufen. Durch die gleichzeitige Wirkung auf unterschiedliche Proteingruppen wird die zentrale Rolle des profibrotischen Zytokins TGF-β1 während der Keloidbildung deutlich. Der Einsatz einer gentherapeutisch orientierten Strategie erscheint für die Behandlung von Keloidnarben vielversprechend. Bislang sind jedoch zahlreiche Details in der keloidalen Pathogenese ungeklärt. Zur Klärung molekularer Zusammenhänge in der Ausbildung von Keloidnarben stellt die Antisense-Therapie eine geeignete Methode dar. Ein verbessertes Verständnis der Funktionen von TGF-β1 bei der Entstehung von Keloiden könnte zur Entwicklung therapeutischer Behandlungsmethoden oder auch zur Identifikation präventiver Strategien beitragen.