

Wolfram Bernd Fink
Dr. med.

Molekulare Analyse der Dispase-induzierten Aktivierungsreaktion kultivierter Keratinozyten

Geboren am 02.07.1973 in Rosenau/Rumänien
Reifeprüfung am 14.06.1993 in Bensheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2001
Physikum am 11.09.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 11.06.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. M.D. Kramer

Die phänotypischen Veränderungen epidermaler Keratinozyten in Hautwunden im Vergleich zu Keratinozyten in gesunder Haut werden als „Aktivierung“ bezeichnet. Aktivierte Keratinozyten sind gekennzeichnet durch ein verändertes Genexpressionsmuster, u.a. durch die Aufregulation von uPA und uPA-R, die neben anderen aufregulierten Molekülen als Keratinozyten-„Aktivierungsmarker“ gelten. Die Dispasebehandlung kultivierter Keratinozyten führt ebenfalls zu einer Aufregulation von uPA und uPA-R. Unter der Annahme, daß es durch Dispasebehandlung zu einer Keratinozytenaktivierung, ähnlich der bei der Wundheilung, kommt, wurde das Genexpressionsmuster solchermaßen behandelter Keratinozyten untersucht. Dabei wurde auf eine Genbank zurückgegriffen, die durch subtraktive Hybridisierung von cDNS Dispase-behandelter normaler humaner epidermaler Keratinozyten (NHEKs) mit der mRNS adhärenter, unbehandelter NHEKs hergestellt wurde. Diese enthält Gene, die in Dispase-aktivierten Keratinozyten bevorzugt exprimiert sind. Die isolierten und durch Sequenzierung identifizierten Gene ließen sich in fünf Gruppen einteilen: (i) Translationsfaktoren, (ii) ribosomale Proteine, (iii) sog. „hyperproliferative“ Keratine, (iv) verschiedene Aktivierungsmarker und (v) Gene mit unbekannter Funktion. In diesen Gruppen fanden sich bekannte Keratinozyten-Aktivierungsmarker, wie z.B. die Keratine K6 und K17, und Proteine, wie das Psoriasin, die ribosomalen Proteine L3 und S10 und der Wachstumsfaktor HB-EGF, die in der Epidermis bei hyperproliferativen Erkrankungen identifiziert wurden. Für einige Gene ließ sich mittels Northern-Blot Hybridisierung eine Aufregulation nach Dispasebehandlung zeigen, so z.B. für K17, L3 und Metallothionein, für andere Gene wurde eine Aufregulation nicht bestätigt. Zusammenfassend muß man aus dem Genexpressionsmuster, das kultivierte Keratinozyten nach einer Dispasebehandlung zeigen, schließen, daß die Aktivierung mittels Dispase zur Ausbildung eines Phänotyps führt, der nur partiell demjenigen entspricht, wie er in aktivierten Keratinozyten im Rahmen der Wundheilung vorliegt. Für die einzelnen, als reguliert identifizierten Transkripte muß nachgewiesen werden, ob sie in epidermalen Läsionen *in vivo* ebenfalls aufreguliert sind. Entsprechende Untersuchungen werden zur Zeit im Labor von Dr. Kramer durchgeführt.