



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Immunhistochemische Untersuchung zu Apoptose, Streßproteinen
und neurohormonalen Veränderungen in humanen dendritischen
Zellen in der akuten UV-Dermatitis**

Autor: Andreas Ueltzhöffer
Einrichtung: Hautklinik
Doktorvater: Prof. Dr. E. G. Jung

Die Protein- und Hormonexpression dendritischer Zellen der Epidermis in der akuten UV-Dermatitis ist bislang noch wenig erforscht worden. Ziel dieser Arbeit war die immunhistochemische Untersuchung der Apoptose und Proteinexpression dendritischer Zellen in der menschlichen Epidermis nach akuter ultravioletter (UV) Bestrahlung. Die Apoptose spielt in der Regulation der Gewebshomöostase eine wichtige Rolle. Eine Suppression der Apoptose kann zu malignen und prämaligen Zuständen führen, die dann in der Bildung chemo- und strahlentherapeutisch resistenter Neoplasien resultieren können. Weiter wurde die Rolle dendritischer Zellen bei der Elimination bzw. Phagozytose von apoptotischen Sonnenbrandzellen untersucht. Mit dieser Arbeit sollte ein Beitrag zum Verständnis der veränderten Homöostase, Proteinexpression und Apoptose als ein Ko-Faktor der Karzinogenese in der UV-Dermatitis geleistet werden.

An biotisch gewonnen Hautproben von 31 Probanden wurden mittels zweier geeigneter immunhistochemischer Untersuchungsverfahren (Indirekte-Immunperoxidase und APAAP-Methode) epidermale Zellen in Normalhaut und UV-bestrahlter Haut (4-fache minimale Erythemdosis, UVA- und UVB-Strahlung) immunhistochemisch charakterisiert. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des anti-apoptotischen Proteins *bcl-2*, der *Hitzeschockproteine 27 und 72 (HSP27, HSP72)* und neurohormonaler Marker (*Neurofilamente (68kD, 70kD, 200kD)*, *Protein-Gen-Produkt 9.5*, *α -Melanozyten-Stimulierendes-Hormon (α -MSH)*) bei dendritischen Zellen und Sonnenbrandzellen der akuten UV-Dermatitis. Anhand von Paraffinserienschnitten wurden Merkelzellen, Melanozyten, Langerhanszellen und Sonnenbrandzellen auf die Expression der oben genannten Proteine und Hormone in Ko-Lokalisationstechnik mit monoklonalen Antikörpern untersucht.

In der UV-Dermatitis konnte eine deutliche Aufregulation von *HSP27* und *α -MSH* bei Keratinozyten im Vergleich mit Normalhaut beobachtet werden. Bei Merkelzellen und Melanozyten ließ sich nach UV-Bestrahlung der Haut eine Expression des anti-apoptotischen Proteins *bcl-2*, der *Hitzeschockproteine 27, 72 und des α -Melanozyten-Stimulierenden-Hormons* nachweisen. Langerhanszellen zeigten sich in UV-bestrahlter Haut deutlich vermindert (um 50-70%) und ließen nur in einem Präparat (von n=31) die Expression des anti-apoptotischen Proteins *bcl-2* erkennen. Sonnenbrandzellen waren für *bcl-2*, *HSP27*, *HSP72* und *α -MSH*-negativ. *Neurofilamente* sowie *Protein-Gen-Produkt 9.5 (PGP 9.5)*-positive Fasern und Verbindungen von Merkelzellen und Langerhanszellen mit neurofilamentären Strukturen waren in der UV-bestrahlten Epidermis in dieser Arbeit nicht zu erkennen. In der UV-Dermatitis konnten bei 30% der CD1a positiven Langerhanszellen (n=15) dendritische Fortsätze beobachtet werden, die apoptotische transepidermale Sonnenbrandzellen umschließen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen durch das *bcl-2* Protein gehemmten apoptotischen Zelltod und die Expression von *Hitzeschockproteinen 27 und 72* bei Merkelzellen und Melanozyten, sowie den suppressiven Einfluß von UV-Strahlung auf das neuroimmunologische Gleichgewicht der

Epidermis. Die fehlende Anfärbung nervaler / neuronaler Proteine (*PGP 9.5, Neurofilamente*) in der UV-Dermatitis gibt einen Hinweis auf eine Schädigung dieser Strukturen durch UV-Bestrahlung bzw. stellt einen Rückgang der Immunreaktivität von *Neurofilamenten / Protein-Gen-Produkten* mit den eingesetzten Antikörpern dar. Die beobachteten Langerhanszellen, die ihre dendritischen Fortsätze um benachbarte Sonnenbrandzellen legen, sind möglicherweise als ein Zeichen der Interaktion zwischen Langerhanszellen und Sonnenbrandzellen bzw. als ein Hinweis auf phagozytisches Verhalten von Langerhanszellen gegenüber Sonnenbrandzellen zu werten.

Die in dieser Arbeit dargestellte Aufregulation von bcl-2, Hitzeschockproteinen und α -MSH bei Keratinozyten, Merkelzellen und Melanozyten in der akuten UV-Dermatitis fördert das Überleben der betroffenen Zellen und kann zu einer fortgesetzten Proliferation führen. Dies beinhaltet wiederum die Gefahr des Überlebens von Mutationen und endet in der Karzinogenese. Therapeutische Ansatzpunkte könnten eine Induktion zellulärer Schutzproteine (Hitzeschockproteine) verfolgen bzw. die Hemmung der Proteinexpression des anti-apoptischen Proteins bcl-2 bei entsprechenden bcl-2 positiven Tumoren zum Ziel haben.