

Inka Wittjen

Dr. med.

Decoy-Oligonukleotid-Therapie der Kontaktallergie im Tiermodell

Geboren am 17.6.1979 in Helmstedt

Staatsexamen am 27.4.2005 an der Universität Göttingen

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Markus Hecker

Die allergische Kontaktdermatitis stellt ein wichtiges Beispiel einer Th1-Zell-vermittelten Reaktion dar, bei der über Sekretion von IL-2 und IFN γ als Immunantwort ein entzündlicher Gewebeschaden hervorgerufen wird. Bei der Vermittlung IFN γ -abhängiger Signale spielt auch der Transkriptionsfaktor STAT1 eine zentrale Rolle. In unseren Untersuchungen sollte daher der antiinflammatorische Effekt einer Neutralisierung dieses Transkriptionsfaktors durch STAT1-Decoy-Oligonukleotide in vivo überprüft werden. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Entwicklung einer suffizienten, topisch anzuwendenden Formulierung, um das Risiko systemischer Wirkungen zu minimieren.

In unseren Untersuchungen am Tiermodell der Kontaktallergie konnten wir durch den Einsatz der STAT1-dODN-Formulierung einen deutlichen Rückgang sowohl des makroskopischen als auch des mikroskopischen Entzündungsscores nachweisen. In der Giemsa-Färbung ließ sich eine reduzierte Infiltration von Entzündungszellen, insbesondere der neutrophilen Granulozyten, zeigen. Die durchgeführten RealTime-PCR-Untersuchungen ergaben ferner eine signifikante Verminderung der mRNA-Expression der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β sowie IL-8 durch Vorbehandlung mit einer 0,13%igen STAT1-dODN-Formulierung. Die antiinflammatorische Wirkung des Decoy-Oligonukleotids war vergleichbar mit der topischen Anwendung von Clobetasol, einem hochpotenten Kortikosteroid der Wirkstoffklasse IV. Während Kortikosteroide durch ihre unerwünschten Wirkungen bei Langzeitanwendung nur limitiert eingesetzt werden können, rufen die Decoy-Oligonukleotide nach aktuellem Kenntnisstand keine unerwünschten systemischen oder lokalen Wirkungen hervor. Die spezifische Wirkung der Decoy-Oligonukleotide wurde durch den fehlenden

antiinflammatorischen Effekt eines mutierten Kontroll-Oligonukleotids in allen Versuchsgruppen verifiziert. Eine suffiziente epidermale und dermale Akkumulation der Decoy-Oligonukleotide nach topischer Applikation konnte in einer fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung der Texas Red gekoppelten dODN dargestellt werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit am Meerschweinmodell ein neuer Ansatz zur lokalen Prävention bzw. Therapie der allergischen Kontaktdermatitis präsentiert werden. Weiterführend wirft die durch topische Applikation erreichte antiinflammatorische Wirksamkeit die Frage nach einem erweiterten Indikationsspektrum der STAT1-dODN-Formulierung bezüglich anderer Th1-Zell-vermittelter chronisch-inflammatorischer Prozesse der Haut (beispielsweise der Psoriasis vulgaris) auf. Zurzeit werden Verträglichkeit und Wirksamkeit der STAT1-Decoy-Oligonukleotide in klinischen Studien untersucht.