

Eva Susanne Strebel

Untersuchung des Plasminogen-Aktivator-Systems an einem Haut-Organkultur-Modell der intraepidermalen und subepidermalen Blasenbildung

Geboren am 20.02.1968 in Karlsruhe

1. Reifeprüfung am 27.05.1987 in Oldenburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1997/98

Physikum am 23.03.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Karlsbad-Langensteinbach

Staatsexamen am 4.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M.D. Kramer

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Haut-Organkultur als ein *in vitro*-Modell für bullöse Dermatosen eingesetzt werden kann. Dabei wurden Haut-Organkulturen zur Induktion intraepidermaler Blasen mit Cantharidin und zur Induktion subepidermaler Blasen mit Dispase behandelt. Die in den cantharidinbehandelten Haut-Organkulturen entstandenen intraepidermalen Blasen entsprachen in ihrer Lokalisation denen bei der autoimmunologisch bedingten Hauterkrankung Pemphigus vulgaris. In den dispase-behandelten Haut-Organkulturen wurde bis zu einer maximalen Inkubationszeit von 24 Stunden eine subepidermale Blasenbildung gesehen. Bei längerer Inkubationszeit mit Dispase wurde zusätzlich eine intraepidermale Blasenbildung beobachtet. Insofern entsprachen nur die bis zu einer maximalen Inkubationszeit von 24 Stunden beobachteten Hautblasen in ihrer Lokalisation denen bei der autoimmunologisch bedingten Hauterkrankung bullöses Pemphigoid.

Weiterhin wurde anhand des Plasminogen-Aktivator-Systems (PA-System) untersucht, ob die behandelten Haut-Organkulturen als *in vitro*-Modell zur Analyse der Veränderungen molekularer Parameter bei subepidermalen und intraepidermalen Blasen herangezogen werden können. Dabei zeigte sich in den cantharidinbehandelten Haut-Organkulturen eine Aufregulation von uPA, uPA-Rezeptor und PAI-2 im Akantholysebereich, die der Situation in Pemphigus vulgaris-Biopsien analog war. In den dispase-behandelten Haut-Organkulturen entsprach die Expression von PAI-2 der Situation bei subepidermalen Blasen *in vivo*, uPA und uPA-Rezeptor wurden hingegen nicht in der für das bullöse Pemphigoid beschriebenen Lokalisation in basalen Keratinozyten exprimiert. Durch Zusatz bestimmter Zytokine (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , TGF- β_1 oder TGF- β_2), deren Vorhandensein in Assoziation mit subepidermalen Blasen beim bullösen Pemphigoid beschrieben wurde, konnte ebenfalls keine Aufregulation von uPA und uPA-Rezeptor in basalen Keratinozyten gezeigt werden.

Zusammengefaßt legen die Ergebnisse nahe, daß die cantharidinbehandelte Haut-Organkultur als *in vitro*-Modell zur Untersuchung des PA-Systems bei intraepidermalen Blasen geeignet ist. Die dispasebehandelte Haut-Organkultur ist zwar als Modell für subepidermale Blasen tauglich, Untersuchungen hinsichtlich des PA-Systems sind jedoch nicht sinnvoll, da die Expression der Komponenten des PA-Systems nicht der *in*

vivo-Situation bei subepidermalen Blasen, z.B. beim bullösen Pemphigoid, entsprach.