



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

**Rolle der Matrixzusammensetzung und des  $\beta$ 1-Integrins in der Leberfibrose**

Autor: Eva Altrock  
Institut / Klinik: Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät Heidelberg  
Doktormutter: Prof. Dr. I. Nakchbandi

Die Leberfibrose wird durch eine vermehrte Ansammlung von extrazellulärer Matrix charakterisiert. Dabei kommt es zur Zellschädigung und Beeinträchtigung der Leberfunktion. Die extrazelluläre Matrix beeinflusst dabei die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, die Bindung an Integrine, die Immunzellrekutierung und letztendlich die Leberzellfunktion. In dieser Arbeit wurden verschiedene Aspekte der extrazellulären Matrix bei der Leberfibrose untersucht.

Die Arbeit wurde in drei Themengebiete aufgeteilt:

a. Die direkte Modulation der Matrixeinlagerung: Dazu wurde zunächst die Matrix durch sowohl das Peptid pUR4, welches die Fibrillenbildung von Fibronectin und dadurch die Kollagenmatrix inhibiert, als auch das Peptid R1R2, welches alleine die Kollagenfibrillenbildung inhibiert, in einem toxischen Leberfibrosemodell untersucht.

b. Die Modulation eines Matrixrezeptors: Dafür wurde in einem konditionellen Knockoutmodell, in dem das Integrin- $\beta$ 1 in den Hepatozyten ausgeschaltet ist, der Metabolismus des TGF- $\beta$ , eines maßgeblichen profibrotischen Zytokins, evaluiert.

c. Der Einfluss der Matrix auf die Immunantwort: Diesbezüglich wurde untersucht, wie die Matrix das Verhalten der Immunzellen im Rahmen der Leberfibrose beeinflusst. Dazu wurde zunächst die Funktion der Immunzellen durch Komponenten der extrazellulären Matrix moduliert und diese Zellen zur Behandlung einer akuten Leberfibrose im Mausmodell verwendet.

Die Behandlung mit dem Inhibitor pUR4, der die Fibronectinassamblierung verhindert und damit auch die Kollagenmatrixeinlagerung vermindert, führte zur Verbesserung der toxischen Leberfibrose. Diese ging mit einer Veränderung der Immunzellen einher. Die Gabe des R1R2 Peptides, welches nur die Kollagenmatrixansammlung inhibiert, hatte ebenfalls einen positiven Effekt auf die toxische Leberfibrose, beeinflusste jedoch nicht die Immunzellrekutierung. Im Gegensatz zur Behandlung mit pUR4 resultierte jedoch R1R2 in einer Verminderung des proinflammatorischen Zytokins TGF- $\beta$ . Somit konnte gezeigt werden, dass die Inhibierung der Matrixansammlung auf zwei unterschiedliche Arten einen therapeutischen Effekt in der Leberfibrose haben kann. Weil die Ausschaltung des  $\beta$ 1-Integrins, ein Rezeptor für Kollagen in den Hepatozyten, eine TGF- $\beta$  vermittelte vermehrte Kollagenmatrixproduktion und Verschlechterung der Leberfunktion verursachte, wurde untersucht, wie  $\beta$ 1-Integrine TGF- $\beta$  beeinflussen. Dabei wurde festgestellt, dass dies durch FAK und p38 Aktivierung vermittelt ist. Somit kann R1R2 nicht nur die Matrixeinlagerung sondern ebenfalls die TGF- $\beta$  Internalisierung modulieren und somit die Leberfibrose vermindern. Einblicke über die Immunmodulation der Schwere der Leberfibrose zeigten Untersuchungen zur Rolle der myeloiden Zellen und zeichneten mögliche Ansatzpunkte zur Verminderung der Fibrose ab.

Zusammenfassend bietet diese Arbeit grundlegende Einblicke in den Einfluss der extrazellulären Matrix auf das Fortschreiten einer Leberfibrose. Diese Erkenntnisse ergeben Hinweise auf neuartige therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der Leberfibrose.