

Ellen Memaj

Dr. med.

Untersuchungen zum Einfluss von therapeutisch nutzbarer UV-Strahlung auf die Expression der Chemokine CCL20 und CCL27 in humanen Keratinozyten

Promotionsfach: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Karsten Mahnke

Ultraviolettes Licht kann die immunologischen Funktionen der Haut modulieren. Die Phototherapie hat sich aufgrund des guten therapeutischen Ansprechens vieler chronischer entzündlicher Dermatosen auf Ultraviolettstrahlung bestimmter Wellenlängen bei relativ geringer Nebenwirkungsrate als wichtige dermatologische Therapiesäule etabliert. Bestimmte proinflammatorische Zytokine und Chemokine sind in erhöhter Konzentration in läsionaler Haut bei entzündlichen Dermatosen zu finden und nachweislich an deren Pathogenese beteiligt. Die vorwiegend durch Keratinozyten in der Haut exprimierte Chemokine CCL20 und CCL27 sind insbesondere für die Entstehung und Unterhaltung der Entzündungsprozesse der Psoriasis vulgaris und der atopischen Dermatitis mitverantwortlich. Vor diesem Hintergrund befasste sich die vorliegende Arbeit mit der Fragestellung, ob und in welcher Ausprägung die Expression der Chemokine CCL20 und CCL27 durch die Wirkung von Ultraviolettstrahlung auf humane Keratinozyten beeinflussbar ist.

In dieser Arbeit untersuchten wir den Effekt von UVA-, UVA1- und UVB 311-Strahlung in unterschiedlicher Dosierung und den Einfluß von TNF- α auf die Expression der Chemokine CCL20 und CCL27 in humanen Keratinozyten im *in vitro*-Modell. Die Ergebnisse zeigen eine differentielle Modulation der Keratinozytenfunktion in Reaktion auf die verschiedenen Strahlenqualitäten. Durch Einwirkung von UVA und UVA1 nahm die CCL20- und CCL27-Expression mit ansteigender Bestrahlungsdosis signifikant fortlaufend weiter ab, wohingegen UVB 311-Bestrahlung keinen inhibitorischen Effekt erkennen ließ. UVA1 rief die stärkste Unterdrückung der CCL20- wie auch CCL27-Expression hervor, was ebenfalls in den longitudinalen Untersuchungen über 24 Stunden nachgewiesen werden konnte. Daraus lässt sich ein eindeutiger wellenlängen- und dosisabhängiger Effekt von Ultraviolett-Bestrahlung auf die CCL20- und CCL27-Expression in humanen Keratinozyten ableiten. Die Mechanismen, die zu dieser Hemmung führen, sind nicht vollständig aufgeklärt. Hier spielen

möglicherweise Ultraviolett-induzierte Signaltransduktionsprozesse eine Rolle, die in Keratinozyten unter anderem die Zellzyklusregulation mit zum Beispiel Entstehung von Zyklusarresten sowie die Genexpression beeinflussen können. Über verschiedene intrazelluläre Signaltransduktionsprozesse ist bekannt, dass sie durch UVA und UVB spezifisch auslösbar sind. Beispiele hierfür sind die Induktion der Transkriptionsfaktoren NF- κ B, p53 und AP-1 über die Aktivierung der MAP-Kinasen.

Eine verstärkte Apoptose sowie Nekrose der bestrahlten Keratinozyten ließ sich in unseren Versuchen nicht nachweisen. Ki-67 wurde dagegen nach Ultraviolett-Bestrahlung vermindert exprimiert. Dieser Proliferationsstopp wirkte sich in unseren Untersuchungen über einen Zeitraum von 24 Stunden noch nicht auf die Keratinozytenzellzahlen aus. Dabei bleibt offen, ob sich die Keratinozyten vermehrt im Zellzyklusarrest oder in der G0-Phase befinden und es infolgedessen zu einer Minderexpression von CCL20 und CCL27 führt.

Darüber hinaus zeigte sich in unseren Untersuchungen eine wechselseitige Beeinflussung von Ultraviolett-abhängig modulierten proinflammatorischen Stimuli. So konnte die bereits grundsätzlich nachgewiesene TNF- α -Induzierbarkeit der Expression von CCL20 und CCL27 durch humane Keratinozyten in unseren Versuchsreihen nach Ultraviolett-Bestrahlung nicht mehr beobachtet werden, obwohl die TNF- α -Expression selbst weiter zunahm.

In dieser Arbeit konnte erstmals der hemmende Effekt von UVA- und UVA1-Strahlung auf die Expression der Chemokine CCL20 und CCL27 durch humane Keratinozyten nachgewiesen werden. Aus den vorliegenden Untersuchungen lässt sich ein möglicher Wirkmechanismus der bei entzündlichen Dermatosen effektiv eingesetzten Phototherapie ableiten.