

Adriana Rendon

Dr. med.

The function of fibroblasts and 6-Sulfo LacNAc non-classical monocytes are linked by a disintegrin and metalloproteinase 17 and tissue inhibitor of metalloproteinase 3 dependent inflammatory feed-back loop in psoriasis

Fach/Einrichtung: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Knut Schäkel

Die Psoriasis vulgaris ist eine erythrosquamöse, immunvermittelte Hauterkrankung mit einer starken genetischen Veranlagung. Die Psoriasis ist eine komplexe Krankheit, an deren Pathogenese mehrere Zytokine und Zellen beteiligt sind. Ein aus Stromazellen stammender Faktor mit immunregulierenden Fähigkeiten, der Inhibitor der Metalloproteinase 3 (TIMP3), ist Gegenstand der aktuellen Studie. Die spezifische Expression und Funktion von TIMP3 sind nach wie vor unbekannt.

TIMP3 gehört zu einer Familie von vier natürlichen Metalloproteinase-Inhibitoren, die die Spaltung von Molekülen an der Zelloberfläche regulieren. Durch die Inhibition von a disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) ist TIMP3 entscheidend für das lokale Gleichgewicht von ADAM17 und für die Gewebemöostase. Es wird angenommen, dass ein Ungleichgewicht dieser Moleküle zur Entstehung der Psoriasis beiträgt. Der aktuellen Literatur zufolge ist die TIMP3-Expression in der Epidermis von Psoriasis-Patienten geringer. Neben der Bestätigung dieses Ergebnisses berichten wir auch über eine verringerte TIMP3-Expression in der Dermis (Lederhaut). Daher stellten wir die Hypothese auf, dass Fibroblasten, die größte Zellpopulation in der Dermis, eine Quelle für TIMP3 sein könnten. Kultivierte Fibroblasten exprimieren TIMP3. Zudem wird TIMP3 von normalen menschlichen Fibroblasten in Kultur in einer Kollagenmatrix eingebettet. 6-Sulfo LacNAc⁺ (slan) Monozyten (slanMo) exprimieren aktives ADAM17 im Blut und sind in Psoriasis-Läsionen vorhanden. SlanMos sind wichtige Immunzellen, die TNF- α , IL-23 und IL-12 in hohen Mengen sezernieren. TIMP3-haltige ECM, die von Hautfibroblasten produziert wird, verringerte die TNF- α -Produktion der SlanMos. Die Inhibition von ADAM17 hemmt die Zytokinsekretion von SlanMo, einschließlich der Produktion von IL-23 und IL-12. Unsere Daten deuten auf

für eine proinflammatorische TIMP3/ADAM17-Achse hin, an der dermale Fibroblasten, ECM und Immunzellen beteiligt sind.