



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

**Modulation der Interaktion zwischen Integrinen und der
extrazellulären Matrix in der Fibrose**

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

Eine chronische Schädigung der Leber, durch zum Beispiel einem zu hohen und regelmäßigen Alkoholkonsum oder durch einer Hepatitis Infektion, kann zu schweren Verläufen einer Leberfibrose führen. Dabei werden Zellen beschädigt und setzen verschiedene Zytokine und Chemokine frei. Die Chemokine rekrutieren für den Reparaturmechanismus verschiedene Zellen des Immunsystem. Durch die freigesetzten Zytokine, wie TGF- β , wird der Reparaturmechanismus aktiviert. Dabei wird das Parenchymgewebe durch Bindegewebe ersetzt. Das Bindegewebe wird vor allem durch Myofibroblasten, welche aus verschiedenen Zellarten differenzieren, wie den Fibroblasten, den leberspezifischen HSCs, Endo- oder Epithelzellen (EndoMT oder EMT) oder auch den Fibrozyten, gebildet. Durch eine chronische Schädigung schreitet der Reparaturmechanismus unkontrolliert fort, da immer mehr Zellen Beschädigt und immer mehr Chemokine und Zytokine freigesetzt werden. Das Bindegewebe, welches zum größten Teil aus Kollagenfasern besteht, wird unkontrolliert gebildet, wodurch eine Fibrose entsteht. Das Fortschreiten der Fibrose resultiert ohne Behandlung in einer Leberzirrhose mit anschließendem Organversagen und dem Tod. Bisher ist die einzige mögliche Behandlung einer Leberzirrhose eine Lebertransplantation, welche mit verschiedenen Komplikationen verbunden ist, wie die Abstoßung des Spenderorgans.

In dieser Arbeit konnte mit Hilfe von konditionellen Integrin- β 1 Knockout-Mäusen gezeigt werden, dass durch eine Fehlerhafte Interaktion zwischen Hepatozyten und der umliegenden extrazellulären Matrix, eine Leberfibrose entsteht. Dabei wird vermehrt das profibrotische Zytokin TGF- β in den Integrin- β 1-Knockout-Hepatozyten (Integrin- β 1-KO-Hepatozyten) exprimiert. Die Freisetzung des TGF- β bewirkt die Differenzierung von HSC zu Myofibroblasten, was zu einer verstärkten Expressierung von Matrixproteinen, wie Kollagen und Fibronectin, führt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Modulation der Interaktion zwischen den Integrinen und der extrazellulären Matrix die Fibrose verbessert werden kann. Dafür wurde ein Peptid, auf der Vorlage der Integrin-Kollagen-Bindesequenz GLOGE, entwickelt; das zyklisierte GLQGE (cycGLQGE). Durch dieses Peptid konnte in den Knockout-Hepatozyten gezeigt werden, dass der FAK-Signalweg mit der TGF- β Expression zusammenhängt. Das an Integrin bindende Protein FAK lag in den Knockout-Hepatozyten weniger phosphoryliert vor als in Wildtyp Hepatozyten. Durch die Behandlung mit dem cycGLQGE konnte die Phosphorylierung von FAK in den Hepatozyten erhöht und die Expression von TGF- β vermindert werden. Zeitgleich hemmte das Peptid die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten, durch eine Verminderung der Phosphorylierung von FAK in den Fibroblasten, wodurch weniger Matrixproteine gebildet wurden. Diese Wirkung des Peptids konnte sowohl in einer experimentellen Leber- als auch einer experimentellen Lungenfibrose bestätigt werden und zeigt, dass das Peptid cycGLQGE als eine mögliche pharmakologische Substanz zur Behandlung einer Fibrose in Frage kommt.