

Christoph Cyrill Eschenfelder  
Dr. med.

## Mechanismen des Sonnenbrands: Zur Neuro-, Zell- und Molekularbiologie der Haut nach UV- Bestrahlung

Geboren am 04.03.1968 in Darmstadt

Reifeprüfung am 20.05.1987 in Darmstadt

Studiengang der Fachrichtung Humanmedizin vom SS 1989 bis SS 1996

Physikum am 21.03.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium an der Universität Heidelberg

Praktisches Jahr in Madrid, Spanien (Chirurgie); New York, USA (Neurologie); Heidelberg (Innere Medizin)

Staatsexamen am 29.04.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach:        Medizin

Doktorvater:           Prof. Dr. Dr. h.c. M. Zimmermann

UV-Strahlung stellt für Zellen und Gewebe einen der potentiell schädlichsten Umweltfaktoren dar. Zu den sichtbaren Zeichen einer akuten UV-Exposition gehört der Sonnenbrand. Die Arbeit untersucht am Beispiel des UV-induzierten Ödems an Ratten eine mögliche Beteiligung von Substanz P (SP) als proinflammatorisches Neuropeptid an der UV-induzierten Entzündung. Es wird gezeigt, daß intradermale oder epikutane Gabe von peptidergen (Spantide) oder nicht-peptidergen (CP-96,345) SP-Antagonisten das UV-induzierte Ödem signifikant und besonders in der Spätphase (> 24 h nach UV-Exposition) reduzieren kann. Somit ist, nach Rückgang der klassischen Entzündungsmediatoren, der Sonnenbrand bei Ratten in der Spätphase eine überwiegend durch SP vermittelte neurogene Entzündung. Immunhistochemisch wird in UV-exponierter Rattenhaut in "Whole mount" Präparaten ein signifikant erhöhte Immunreaktivität (IR) für SP 24 h nach UV-Exposition nachgewiesen. Akute UV-Bestrahlung der Rattenhinterpfote führte zu einer zeitlich verzögerten Induktion von c-Jun in den Spinalganglienzellen in Höhe L4, wie es auch nach Axotomie peripherer Nerven beobachtet wurde. Als morphologisches Korrelat fand sich ultrastrukturell eine Schädigung von terminalen Schwann-Zellen und Veränderungen der Mikrotubuli freier Nervenendigungen in UV-exponierter Haut, die ursächlich zu einer Erhöhung der c-Jun Expression in Spinalganglien führen kann.

UV-Exposition von Zellen oder Gewebe induziert eine Reihe von Effekten, die von Zelltod über Hyperproliferation bis zur Carcinogenese reichen, und deren molekulare Mechanismen noch unzureichend geklärt sind. Die Arbeit zeigt eine unterschiedliche Regulation der konstitutiv exprimierten Proto-Onkogene *c-fos*, *fosB*, *c-jun*, *junB*, *bcl-2* und *bax* durch akute oder chronische UV-Exposition in der Epidermis UV-exponierter Ratten *in vivo*. Akute UV-Bestrahlung führte zu einem raschen und lange anhaltenden Anstieg von *c-jun*, *junB* und *c-fos* mRNA, sowie zu einem Rückgang des *bcl-2*-Gehalts bei unverändertem *bax*-mRNA-Gehalt. C-Fos und c-Jun Immunreaktivität konnte in allen epidermalen Zellschichten 1,5 h nach akuter UV-Bestrahlung nachgewiesen werden, jedoch war die Immunreaktivität 48 h nach akuter UV-Bestrahlung auf die Basalzellschicht beschränkt, was zu diesem Zeitpunkt für eine gesteigerte Proliferationsaktivität epidermaler Zellen sprechen könnte. Chronische UV-Bestrahlung führte im Gegensatz zu einer überwiegenden Expression von *c-jun*-, *junB*- und zu einer Normalisierung von *bcl-2*-mRNA, nicht jedoch zu einer *c-fos* Erhöhung. Hohe konstitutive *c-jun* Mengen könnten eine Progression z.B. von Keratinozyten und nachfolgende maligne Entartung dieser UV-exponierten Zellen induzieren. Durch Superfusion mit Antisense-ODN gegen *c-fos* konnte die UV-induzierte c-Fos Immunreaktivität 1,5 h nach UV-Exposition erfolgreich unterdrückt werden, was zeigt, daß Antisense-ODN erfolgreich in die Epidermis penetrieren und die UV-induzierten molekularen Effekte *in vivo* modulieren können. Die Entstehung apoptotischer Keratinozyten (Sunburn cells) konnte durch Antisense-ODN Superfusion jedoch nicht signifikant verändert werden.

Die vorgelegten Daten zeigen eine starke epidermale UV-induzierte NGF-Immunreaktivität nach frühestens 6 h und Maximalintensitäten zwischen 12 und 24 h nach akuter UV-Exposition *in vivo*. Zusätzlich zeigt sich ein proinflammatorischer Effekt von NGF beim Sonnenbrand. NGF könnte daher neben Neuropeptiden als ein zentraler Faktor den Ablauf epidermaler Schutzmechanismen wie z.B. der UV-induzierten Entzündung, sowie epidermale Hyperproliferation, Hyperkeratose und Melaninbildung steuern.

Zusammenfassend werden in der vorliegenden Arbeit neurogene Mechanismen der UV-induzierten Entzündung aufgezeigt, die – erweitert durch Analysen der epidermalen Gen- und NGF-Expression *in vivo* – eine wichtige Diskussionsgrundlage zum Verständnis epidermaler Schutzmechanismen gegenüber UV-Strahlung darstellen.