

### **Blick hinter die Kulissen der Gensteuerung – künstliche Haut als Modell**

Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums – aus den Abteilungen "Signaltransduktion und Wachstumskontrolle" unter Leitung von Dr. Peter Angel und "Differenzierung und Karzinogenese" unter der Leitung von Prof. Norbert Fusenig – ist es gelungen, bisher unbekannte Steuerungsmechanismen in Zellen der Haut aufzuspüren. Sie beruhen auf dem wechselseitigen Austausch von Wachstumsfaktoren durch Zellen der Epidermis (Keratinocyten) und der Dermis (Fibroblasten). Durch die Kombination von menschlichen Keratinocyten mit genetisch veränderten Fibroblasten aus Mäusen konnten neue zellinterne Verständigungswege aufgezeigt werden\*.

So haben die Wissenschaftler neben einem bekannten Botenstoff (KGF) den Faktor GM-CSF als einen wesentlichen Regulator von Wachstum und Differenzierung der Epidermis identifiziert und seine Funktion charakterisiert. Die Bedeutung von GM-CSF war bisher nur aus dem blutbildenden System bekannt.

Keratinocyten geben die Order zur Synthese von GM-CSF und KGF an Fibroblasten. Die Produktion wird gesteuert über zwei Komponenten des zentralen Genschalters AP-1, der viele wichtige Gene steuert.

Über die aktuelle Bedeutung dieser Erkenntnisse für die Hautbiologie und Pathologie hinaus haben die Befunde weitreichende und generelle Bedeutung in folgenden Bereichen:

\* die Zellkommunikation in Geweben ist nicht spezifisch für eine Säugetierart; d.h. sie erfolgt in einer "Sprache", die von Maus und Mensch gleichermaßen verstanden wird

\* gezüchtete Gewebe aus genetisch veränderten Zellen der Maus sind geeignete Modelle zur Untersuchung biologischer Grundprobleme in komplexen Organen und von unterschiedlichen krankhaften Situationen. Modelle wie das hier vorgestellte sind deshalb von großer Bedeutung als Reagenzglas-Testsysteme für pharmazeutische Substanzen zur Therapie von verschiedenen Krankheiten. Dies gilt in erster Linie für die Haut, aber auch für andere Organsysteme, an deren Rekonstruktion (tissue-engineering) derzeit weltweit gearbeitet wird.

\* zu erwarten wäre auch, daß dieses verbesserte Haut-Testmodell, für das kürzlich ein Patent beantragt wurde, eine verlässliche Vorauswahl und Voraussage bei der Analyse pharmazeutischer Substanzen bietet, deren Untersuchung augenblicklich ausschließlich im Tierversuch durchgeführt wird.

Nähere Erklärung zu in Kultur gezüchteten Hautmodellen:

Die Zellen eines Körpers, alle ausgestattet mit dem gleichen Satz von Genen, sind in der Lage, ihre Eiweißproduktion zu verändern, um dadurch dem Körper die Möglichkeit zu geben, auf äußere und innere Einflüsse adäquat zu reagieren. Diese Veränderungen werden vor allem dadurch hervorgerufen, daß Botenstoffe (Hormone, Wachstumsfaktoren, Zytokine) über ein kompliziertes Regelwerk von molekularen Schaltern gezielt die Genaktivität verändern. Während diese Steuerungsmechanismen in der Einzelzelle durch Studien in der Kulturschale zunehmend besser verstanden werden, sind die Kenntnisse der Regelungsabläufe zwischen unterschiedlichen Zellen in komplexen Geweben noch bruchstückhaft. Aus zahlreichen Studien ist bekannt, daß die Feinstruktur und normale Funktion eines Gewebes, wie z.B. der Haut, durch ein intensives Wechselspiel zwischen Zellen der Oberhaut (Epidermis) und dem darunter liegenden Bindegewebe (Dermis) aufrechterhalten bzw. nach Verletzung wiederhergestellt werden. Zur Identifizierung der Botenstoffe, die zwischen Epidermis und Dermis ausgetauscht werden, d.h. der

Entschlüsselung ihrer Zwiesprache, wurden vereinfachte Modelle in der Zellkultur entwickelt\*\*. Diese bestehen aus Zellen der Epidermis (Keratinocyten) und der Dermis (Fibroblasten), zusammengehalten von einer Kittsubstanz der Dermis, einem Kollagengel. Unter kontrollierten Kulturbedingungen erfolgt durch Kooperation der beiden Zellarten eine strukturell und funktionell weitgehend normale Epidermis, ein Gewebe, das auch zur Deckung von Hautwunden (Brandverletzungen, Geschwüre) sowie als Alternativmodell zum Tierversuch in der Toxikologie Verwendung findet.

\*Axel Szabowski, Nicole Maas-Szabowski, Sven Andrecht, Andrea Kolbus, Marina Schorpp-Kistner, Norbert E. Fusenig, and Peter Angel (2000) c-jun and junB Antagonistically Control Cytokine-Regulated Mesenchymal-Epidermal Interaction in Skin. *Cell* 103, 745-755

\*\*Maas-Szabowski, N., Stark, H.J., and Fusenig, N.E. (2000) Keratinocyte growth regulation in defined organotypic cultures through IL-1-induced KGF expression in resting fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 114, 1075-1084

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)

Dr. Julia Rautenstrauch  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2854  
F: +49 6221 42 2968