

Charakterisierung der Regulation der humanen Xylosyltransferasen in der Fibrogenese

Antragstellerin: [Dr. Isabel Faust](#)
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
Telefon: +49 5731 972005
Telefax: +49 5731 971959
E-Mail: ifaust@hdz-nrw.de

Fachliche Zuordnung Klinische Chemie und Pathobiochemie
Förderung Förderung seit 2016

Projektbeschreibung

Fibrosen sind durch eine abnorme Ablagerung von Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM) charakterisiert und gehen mit ca. 45% der Todesfälle in den Industrienationen einher. Da es weder einen therapeutischen Ansatz zur Behandlung, noch einen anerkannten nicht-invasiven Biomarker für Diagnostik und Prognose einer Fibrose gibt, ist ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen notwendig. Bei der Aufrechterhaltung der ECM-Integrität sowie bei der Vermittlung extrazellulärer Signale spielen insbesondere Proteoglykane (PG) eine wichtige Rolle. In nahezu allen Fibrosen findet eine gesteigerte PG-Synthese statt, deren initialer und geschwindigkeitsbestimmender Schritt durch die Xylosyltransferasen- (XT-) I und II katalysiert wird. Wie bereits von uns publiziert, ist die Gewebe-Expression der humanen XT-I bei kardialer Fibrose gleichsam wie die Serum-Aktivität bei systemischer Sklerodermie sowie der hepatischen Fibrose erhöht. Unsere Studien zeigen auch, dass die XT-Aktivität nicht nur als Biomarker für eine manifestierte Fibrose geeignet ist, sondern auch das Ausmaß der Myofibroblasten-Differenzierung, dem Schlüsselschritt fibrotischer Remodellierungen, widerspiegelt. In diesem Forschungsvorhaben wollen wir die mechanistischen Aspekte der XT-Regulation in der Fibrose nähergehend charakterisieren, um zu überprüfen, ob sich eine XT-Inhibition als therapeutische Option für Fibrosen eignen könnte. Das beantragte Projekt ist auf die experimentelle Verwendung primärer dermaler Fibroblasten fokussiert, hat aber auch Modellcharakter für andere Organfibrosen. Die Arbeiten sollen sich auf vier Fragestellungen konzentrieren. Zunächst soll untersucht werden, welche Mediatoren die XT-Expression und -Aktivität induzieren. In diesem Kontext soll der Effekt profibrotischer Proteine, miRNAs und reaktiver Sauerstoffspezies analysiert werden. Um zu erörtern, welche spezifischen Auswirkungen eine gesteigerte bzw. verminderte XT-Aktivität auf die Integrität der ECM in vitro nimmt, soll ein CRISPR- (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)-vermittelter stabiler XYLT1-knockout bzw. -knockin in Fibroblasten, die in ein 3D-Zellkultur-Hautmodell integriert werden, erfolgen. Weitergehend werden wir überprüfen, ob eine XT-Hemmung durch Glykosaminoglykane, Nukleotide, Xyloside und Inhibitoren einer Molekülbibliothek zu einer Verminderung von Fibrosen beiträgt. Im letzten Teilprojekt soll die Funktion der XT als zellulärer Biomarker der systemischen Sklerodermie in primären Sklerodermie-Fibroblasten untersucht, sowie eine XT-Inhibition als therapeutische Option in vitro studiert werden. Die in unserem Projekt eruierten pathobiochemischen Grundlagen zur Charakterisierung der Regulation der XT in der Fibrose werden zukünftig einen Beitrag für die Evaluation der XT als diagnostischer Biomarker leisten. Langfristig werden die erzielten Ergebnisse unseres Vorhabens zu der Entwicklung eines möglichen Therapieansatzes fibrotischer Erkrankungen beitragen.

DFG-Verfahren Sachbeihilfen

GEPRIS ist ein Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Sie erreichen GEPRIS unter <http://www.dfg.de/gepris>

(c) 1999 - 2016 Deutsche Forschungsgemeinschaft (<http://www.dfg.de>)