Seminar: In-vitro-Krankheitsmodelle der Haut – Stand und Perspektiven

3D-Hautmodelle für angeborene Keratinisierungsstörungen

Priv.-Doz. Dr. Hans-Christian Hennies,
Universität Innsbruck, Sektion Humangenetik, Innsbruck

Erbliche Keratinisierungsstörungen sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Hauterkrankungen. Sie sind gekennzeichnet durch Störungen in der terminalen Differenzierung der Keratinozyten. Klinische Kennzeichen umfassen eine ausgeprägte Keratose, lokalisierte oder generalisierte Schuppung der Haut und ein in der Regel mildes Erythem. Pathophysiologisch wird häufig eine schwere Störung der epidermalen Barrierefunktion beobachtet, die zu sekundären Merkmalen wie transepidermalem Wasserverlust und Gedeihstörungen, aber auch Allergien und Ekzemen beitragen kann.

Im letzten Jahrzehnt führte besonders die methodische Entwicklung in der Genetik und Genomik zu umfangreichen neuen Erkenntnissen über die molekularen Ursachen genetisch bedingter, vor allem monogener Hautkrankheiten. Für das molekulare Verständnis der Krankheitsmechanismen fehlen aber geeignete Krankheitsmodelle, die auch benötigt werden, um die unzureichenden und in keinem Fall kausalen Therapieoptionen zu verbessern. Wir haben aus diesem Grund dreidimensionale Hautmodelle entwickelt, die zunächst primäre Keratinozyten und Fibroblasten enthalten und ein dermales und ein mehrschichtiges epidermales Äquivalent mit Basalmembranzone und einer definierten Hornschicht bilden. Durch die Verwendung von Patientenzellen oder mit Einsatz genetischer Methoden haben wir mit diesen Ansätzen spezifische Modelle für verschiedene Keratinisierungsstörungen erstellt. Diese Modelle rekapitulieren wesentliche morphologische und pathophysiologische Merkmale dieser Genodermatosen, darunter die typische Störung der epidermalen Barrierefunktion.

Der Einsatz dieser Modelle für Untersuchungen im hohen Durchsatz, beispielsweise für die systematische Testung von Wirkstoffen oder toxikologische Analysen, ist durch die sehr begrenzte Lebensdauer primärer Keratinozyten eingeschränkt. In einer Weiterentwicklung dieser Methode werden daher induzierte pluripotente Stammzellen eingesetzt, um auch in großem Umfang individualisierte Krankheitsmodelle herzustellen.