

“Epidermal and dermal remodelling during cutaneous wound healing and scar free regeneration of adult zebrafish”

İsmail Küçükaylak

Zusammenfassung

Erwachsene Zebrafische (Danio rerio) besitzen die Fähigkeit ihre Haut nach einer Verletzung, ohne die Bildung einer Narbe zu heilen. Säugetiere, im Gegensatz dazu, verlieren diese Fähigkeit im Erwachsenenalter, was bei ihnen zu Narbenbildung und zu einer Fibrose führen kann. Die Ziele dieser Thesis waren die Ergründung der Mechanismen, welche der kutanen Wundheilung in der Haut von erwachsenen Zebrafischen zugrunde liegen, sowie die Untersuchung der Unterschiede zwischen Narbenbildung in Säugetieren und narbenfreier Regeneration in Zebrafischen.

Es wurde früher bereits gezeigt, dass Wunden in Fischen sowohl von Zellen des angeborenen Immunsystems als auch von Fibroblasten kolonisiert werden. Diese formen ein kollagenreiches Granulationsgewebe, welches allerdings nur vorübergehend erhalten bleibt und später aufgelöst wird. In dieser Arbeit wurden zwei Aspekte der Interaktion zwischen angeborenen Immunzellen und Fibroblasten bei dem Aufbau und der Auflösung des Granulationsgewebes untersucht. Bei besagten Aspekten handelt es sich um die Signaltransduktion durch Fibroblast growth factor (Fgf), sowie durch Lysylhydroxylase 2 (Lh2). Globales blocken des Fgf-Signals führt zu einer fehlerhaften Formation des Granulationsgewebes, ähnlich wie die Suppression des angeborenen Immunsystems. Dies deutet darauf hin, dass angeborene Immunzellen eventuell die Formation des Granulationsgewebes fördern, indem sie Fgf sekretieren und dadurch die Rekrutierung und/oder die Proliferation von Fibroblasten stimulieren. Wir haben gezeigt, dass dermale Fibroblasten während der Wundheilung der Haut über eine transgene Zebrafischlinie erfolgreich markiert wurden und eine durch die Verletzung verursachte Proliferation notwendig war, damit Fibroblasten das Granulationsgewebe bilden konnten. Darüber hinaus zeigten transgene Ansätze zur fibroblastenspezifischen Blockierung der Fgf-Signalübertragung, dass Fibroblasten Fgf-Signale empfangen, um das Granulationsgewebe zu bilden.

In Wunden von Mäusen setzen profibrotische Makrophagen Resistin-like alpha (RELM α) frei, welches die Expression von Plod2 (LH2) in Fibroblasten induziert. LH2, ein Enzym, das die Bildung von DHLNL-Vernetzungen fördert, steuert die stabile profibrotische Kollagenvernetzungen zwischen fibrillären Kollagenen, was zu unauflösbarem fibrotischem Gewebe führt. Interessanterweise fehlt Relm α im Zebrabärblingenom. Daher haben wir diesen Signalweg im Zebrafisch untersucht und eine Einzelzell-RNA-Sequenzierung durchgeführt, um die Dynamik zwischen den Zellen detaillierter zu identifizieren. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass plod2 von dermalen Fibroblasten der Wunde durch ein TGF β Signal exprimiert wird. Bemerkenswerterweise haben wir festgestellt, dass selbst eine erzwungene Überexpression von plod2 während der Wundheilung im Zebrabärbling, obwohl sie in geringem Maße zu dickeren Kollagenfasern führt, die Auflösung des Granulationsgewebes nicht beeinträchtigt und nicht zu Narbenbildung führt. Darüber hinaus hatte der Verlust von Lh2 oder die Expression von aus der Maus stammendem Relm α während der Wundheilung keinen Einfluss auf die Größe oder Auflösung des Granulationsgewebes. Diese Daten legen nahe, dass bei Zebrabärblingen zusätzliche nachgeschaltete Signalwege eine Rolle spielen, um die vorübergehende Fibrose zu beheben. Langfristig könnten diese Ergebnisse neue Erkenntnisse für therapeutische antifibrotische Ansätze beim Menschen liefern.

Zusätzlich zur Remodellierung der Haut während der kutanen Wundheilung von Zebrabärblingen, wurde die epidermale Homöostase während der Wundheilung und in unverwundeter Haut untersucht. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass Zellen in der Neoepidermis ihre Proliferationsraten verringern, um die epidermale Homöostase nach einer Verletzung wiederherzustellen. Darüber hinaus verringert eine Fehlregulation des Fgf-Signals die epidermale Proliferationsrate und verringert die Größe der epidermalen Zellen. In dieser Studie haben wir außerdem zum ersten Mal gezeigt, dass erwachsene Zebrabärblinge ihre Epidermiszellen extrudieren, um die epidermale Homöostase aufrechtzuerhalten.