



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Molekulare und funktionelle Plastizität von klassisch und alternativ  
aktivierten Makrophagen**

Autor: Kirsten Köthe  
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Doktorvater: Prof. Dr. S. Goerdts

Es ist bekannt, daß sich Makrophagen sowohl einer pro-inflammatorischen ( $T_H1$ ) als auch einer anti-inflammatorischen ( $T_H2$ ) Polarisation unterziehen.

Ziel der Dissertation ist es, die funktionale Plastizität von der  $M\Phi1$  und  $M\Phi2$  näher zu beleuchten. Abhängig von einer determinierten pro- oder anti-inflammatorischen Vorstimulation kultivierter naiver Monozyten wurde das Repertoire an produzierten Mediatoren auf Rezeptor-, Zytokin- und mRNA-Ebene untersucht. Nachfolgend wurde analysiert, ob Makrophagen die Fähigkeit besitzen, auf antagonistische Stimuli adäquat zu reagieren, oder ob sie weiterhin ihre Sensibilität gegenüber synergetischen Stimuli behalten bzw. ob sie generell nach ihrer Phänotypisierung noch ein Antwortpotential auf Reize formulieren können. Es sollte desweiteren Klarheit über den Wechsel und die Intensität ihrer Funktionszustände gewonnen werden. In diesem Zusammenhang warf die Statik des Makrophagensystems folgende Frage auf:

Reagieren Makrophagen bezüglich eines adaptierenden Phänotyps auf entgegengesetzte Reize ihres Mikromilieus und auf eine sich anpassende Funktionalität (Zytokinproduktion, Phagozytose und Bakterizidität)? Dabei wurden die Grenzen der Plastizität bezüglich bakterieller Infektionen untersucht und der Schutz des Organismus gegen exzessive systemische Erkrankungen veranschaulicht.

Makrophagen präsentieren ein vielfältiges und dynamisches System, das sich unter dem Einfluss einer verändernden mikrobiellen Umwelt entwickelt und die Immunreaktion des Organismus kontrolliert. Es wurden zwei Extreme in zusammenhängenden Funktionszuständen benannt:  $M\Phi1$  und  $M\Phi2$ , parallel zu den  $T_H1$ - und  $T_H2$ -Typen einer Immunantwort. In dieser Studie benutzten wir hauptsächlich Monozyten, von denen die humanen Makrophagen abgeleitet wurden, um ihre funktionelle Plastizität als Antwort auf pro-inflammatorische und anti-inflammatorische Stimuli zu untersuchen.

Es konnte festgestellt werden, daß unabhängig der Polarisation, Makrophagen ein Erkennungssystem für endogene  $T_H1$ - und  $T_H2$ -Stimuli und exogene Signale wie LPS und MDP besitzen.

Wir zeigten außerdem, dass  $M1$ -differenzierte Zellen in der Anwesenheit von  $IFN-\gamma$  ( $M\Phi1_{IFN-\gamma}$ ) auf die Stimulation von  $T_H2$ -Zytokinen IL-4 und IL-10 reagieren und die  $T_H2$ -Chemokine AMAC-1 und IL-1ra sezernieren.

Wir demonstrierten ebenfalls, daß  $M\Phi1$  und  $M\Phi2$  unempfindlich für eine Stimulation mit dem  $T_H1$ -Zytokin  $IFN-\gamma$  sind, dennoch adäquat auf exogene Signale von LPS und MDP reagieren, indem sie IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  produzieren. Interessanterweise entdeckten wir die IL-12p40-Expression nach LPS-Stimulation in allen Makrophagenpopulationen außer in  $M\Phi_{IFN-\gamma}$ . Wir zeigen außerdem, daß die Antwort auf MDP im Gegensatz zu LPS durch die Vorbehandlung mit Dexamethason aufgehoben wurde.

Wir schlossen daraus, daß ein polarisierter Makrophagentyp die Grenzen seiner eigenen Plastizität setzt, jedoch nicht seine Empfindlichkeit gegenüber  $T_H2$ -Signalen und exogenen Gefährdungen.