

Felix Alexander Lasitschka  
Dr. med.

## **Molekulare Mechanismen der Redoxregulation des Darmimmunsystems bei der Chronisch entzündlichen Darmerkrankung**

Geboren am 16.03.1979 in Langen (Hessen)  
Staatsexamen am 10.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. B. Sido

Im Gegensatz zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die immunologische Situation in der gesunden Lamina propria intestinalis durch eine verminderte bis fehlende T-Zell-Rezeptorreaktivität der Lamina propria T-Lymphozyten gekennzeichnet. Die T-Zell-Rezeptorreaktivität ist entscheidend von der Fähigkeit akzessorischer lokaler Zellen abhängig, Cystin aufzunehmen und Cystein zu sezernieren. In T-Lymphozyten ist Cystein die limitierende Aminosäure bei der Synthese von Glutathion, das wiederum eine Voraussetzung für antigenabhängige Proliferation ist. Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung des redoxaktiven Mikromilieus der Lamina propria für die T-Zell-Rezeptorreaktivität von LPT bei der Colitis ulcerosa zu untersuchen.

Hierfür wurde die Cysteinsekretion, sowie die Aufnahme von Cystin über den Cystin/Glutamattransporter  $x_c^-$  und die Expression seiner funktionellen Untereinheit xCT auf mRNA und Proteinebene in Lamina propria Makrophagen im Vergleich zu peripheren Blutmonozyten analysiert. Glutathionkonzentrationen in Lamina propria T-Lymphozyten und peripheren Blut-T-Lymphozyten wurden spektrophotometrisch und durch Immunfluoreszenzanalysen in vitro bestimmt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Lamina propria-Makrophagen aus gesundem Gewebe, anders als Monozyten des peripheren Blutes, kein Cystein sezernieren können. Die fehlende Sekretion für Cystein steht in einem kausalen Zusammenhang mit der fehlenden Expression der funktionellen Einheit xCT des Cystin-Glutamat-Transporters auf mRNA- und Proteinebene in Lamina propria Makrophagen und damit der Unfähigkeit Cystin aufzunehmen. Folglich ist die Glutathionkonzentration in Lamina propria T-Lymphozyten aus dem Normaldarm um <50% gegenüber autologen peripheren Blut-T-Lymphozyten vermindert und erklärt somit die verminderte T-Zell-Rezeptorreaktivität von LPT im Normaldarm. Im Gegensatz hierzu findet man bei der Colitis ulcerosa eine gesteigerte Sekretion von Cystein durch Lamina propria Makrophagen, was zu einer erhöhten Glutathionkonzentration in Lamina propria T-Lymphozyten und einer Wiederherstellung der T-Zell-Rezeptorreaktivität führt. Das redoxaktive Milieu mit seinem unterschiedlichen Cysteinangebot in unmittelbarer Umgebung der Lamina propria T-Lymphozyten reguliert also die unterschiedliche T-Zell-Rezeptorreaktivität dieser T-Lymphozyten bei der Colitis ulcerosa im Vergleich zum Normaldarm.

Die Sekretion von Cystein durch akzessorische Zellen der Lamina propria stellt somit eine fundamentale Komponente für die dynamische Regulation der T-Zell-Rezeptorreaktivität von LPT bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung dar.