

Fabian Ingo Fey
Dr. med.

Basale Immunfunktionen des Atemwegsepithels

Promotionsfach: Infektiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander Dalpke

Bronchiale Epithelzellen bilden die erste Barriere gegen luftgetragene Infektionserreger und prägen das immunologische Mikromilieu der Schleimhaut. Mukosale Oberflächen haben physiologischer Weise regelmäßigen Kontakt mit pathogenen wie apathogenen Mikroorganismen. Daher muss die immunologische Responsivität eng reguliert sein um überschießende, chronifizierte Immunreaktionen zu vermeiden.

Epithelzellen exprimieren Mustererkennungsrezeptoren und sind so zur Detektion mikrobieller Strukturen befähigt. Dies versetzt sie wiederum in die Lage über die Expression induzierbarer Immunfaktoren ein spezifisches Mikromilieu zu generieren und professionelle Immunzellen funktionell-phänotypisch zu modulieren. Unter homöostatischen Bedingungen überwiegt dabei die tonische Hemmung von Immunfunktionen, während als Reaktion auf Pathogene, diese durch protektive Effektorantworten vorübergehend abgelöst wird.

Ausgehend von Befunden an der humanen BEAS-2B Zelllinie wurden in der vorgelegten Arbeit zunächst Expressionsanalysen zu diversen Immunfaktoren in murinen Primärzellen durchgeführt. Dies diente einerseits der Validierung der Vorbefunde, andererseits sollte sich über das epitheliale Zyto- bzw. Chemokinmilieu orientiert werden.

In Kokultorexperimenten wurde der Effekt epithelial konditionierten Mediums (ECM) auf Aktivierungsstatus bzw. Differenzierung professioneller Immunzellen untersucht. Es zeigte sich, dass Inkubation von Knochenmarks-generierten Dendritischen Zellen (BMDDCs) mit Medium der präparierten Primärkulturen, die Ausprägung eines distinkten Phänotyps zur Folge hatte, welcher sich durch verminderte Expression pro-inflammtorischer Zytokine (IL-12p40, TNF- α) bzw. kostimulatorischer Oberflächenmoleküle (CD40, CD80, CD86) bei gleichzeitiger Hochregulation immunsuppressiver Faktoren (IL-10, PD-L1) auszeichnete. Einer Hemmung entzündungsfördernder Funktionen ging somit eine Induktion anti-inflammatorischer Moleküle parallel.

Neben Untersuchungen zu Dendritischen Zellen, erfolgten Versuche zu Milz-isolierten T-Zellen. Es wurde geprüft, ob ECM-Inkubation die Differenzierung bzw. Expansion einzelner T-Zellsubpopulationen unterschiedlich, womöglich zu Gunsten regulatorischer Zellen, beeinflusst. Tatsächlich ergab sich für CD4⁺ Effektorzellen eine präferentielle Induktion des Th17-Phänotyps, während T-Helferzellen Typ 1 und 2 in ihrer Aktivität eher gehemmt waren. Darüber hinaus führte ECM-Inkubation zu erhöhten Frequenzen IL-10⁺ und CD25⁺/Foxp3⁺ T-Zellen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bronchiale Epithelzellen spezifisch modulierend und regulierend an der Etablierung adaptierter mukosaler Immunität beteiligt sind. Sie generieren ein Mikromilieu, welches residente professionelle Immunzellen derart verändert, dass unkontrollierte Immunaktivierung verhindert und die Organintegrität erhalten wird.