

Antonia Bohnen

Dr.med.

Charakterisierung des immunmodulatorischen Einflusses humaner Fibroblasten auf verschiedene Zellpopulationen des Immunsystems

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz

Immunantworten sind komplexe und streng regulierte Prozesse, die von einem Netzwerk verschiedener Immunzellen initiiert, ausgeführt und terminiert werden. Die Rolle von regulatorischen Immunzellen bei der Eindämmung entzündlicher Immunreaktionen wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Doch wie neuere Forschungsergebnisse zeigen, haben auch gewebständige Stromazellen einen großen Einfluss auf Immunantworten und interagieren mit den ortsständigen Immunzellen.

Wir konnten nun in der vorliegenden Arbeit herausarbeiten, dass synoviale Fibroblasten Immunzellen und Immunreaktionen beeinflussen, indem sie einerseits durch eine Modulation der Differenzierung dendritischer Zellen (DCs) deren immunstimulatorische Kapazität verringern sowie andererseits die Proliferation von T-Lymphozyten inhibieren.

Dabei wurde die Hemmung der T-Zellproliferation von den Fibroblasten direkt induziert. RASF besaßen auch diese antiproliferative Eigenschaft, wenn auch in leicht geringerem Ausmaß. Zusätzlich bewirkte die Co-Kultur mit Fibroblasten bei den T-Helferzellen eine deutlich verminderte Sekretion von Interferon (IFN)- γ .

Auch die Differenzierung von DCs aus Monozyten wurde durch dermale als auch synoviale Fibroblasten beeinflusst. In Gegenwart von Fibroblasten wurde die Expression von CD14 auf der Oberfläche der sich differenzierenden DCs aufrechterhalten und zusätzlich die Expression von CD16 und Toll-like Rezeptor 2 induziert. Neben der Differenzierung wurde auch die Reifung der DCs durch die Fibroblasten gehemmt, welches sich in einer deutlich verminderten Induktion der CD83-Expression nach Stimulation der DCs mit LPS widerspiegelte.

Funktionell unterschieden sich die von Fibroblasten modulierten DCs von klassischen DCs, indem sie nach LPS-Stimulation deutlich geringere Mengen IL-12 produzierten und ihr T-Zell-stimulatorisches Potential signifikant vermindert war. Die von Fibroblasten-modulierten DCs induzierten bei allogenen T-Zellen weniger Proliferation und eine geringere Sekretion von IFN- γ .

Diese Modulation der DC-Differenzierung durch die Fibroblasten war Zellkontakt-abhängig und ließ sich durch Trennung beider Zellpopulationen durch eine semi-permeable Membran aufheben. Ein direkter Zellkontakt schien jedoch für die Stimulation der Fibroblasten notwendig zu sein, welche daraufhin lösliche Mediatoren produzierten, die schließlich die Differenzierung der DCs auch ohne

Zell-Kontakt beeinflussten. Dementsprechend induzierten Kulturüberstände von DC-Fibroblasten-Co-Kulturen eine ähnliche Hemmung der DC-Differenzierung wie eine direkte Kultur mit Fibroblasten. Kulturüberstände von Fibroblasten-Mono-Kulturen hatten hingegen keinen Effekt auf die DC-Differenzierung.

Wir konnten zeigen, dass es in Co-Kulturen von DCs und Fibroblasten zu einer erhöhten Sekretion von Interleukin (IL)-6 und Prostaglandin E₂ (PGE₂) kommt und beide Faktoren an der Modulation der DC-Differenzierung beteiligt sind. Durch Blockieren des IL-6-Rezeptors oder der IL-6-Rezeptor-Signalkaskade konnte der Effekt der Fibroblasten auf die DC-Differenzierung fast vollständig aufgehoben werden. Durch Inkubation mit rekombinantem IL-6 ließ sich die Wirkung der Fibroblasten allerdings nicht vollständig imitieren, was dafür spricht, dass Fibroblasten die Differenzierung von DCs durch eine Kombination mehrerer Faktoren modulieren.

Auch auf den Phänotyp von vollständig ausdifferenzierten DCs nahmen Fibroblasten Einfluss. Sie induzierten die erneute Expression von CD14 auf der Oberfläche von unreifen DCs durch einen IL-6-abhängigen Mechanismus. Eine verminderte T-Zell-stimulatorische Kapazität wurde bei ausdifferenzierten DCs durch Kultur mit Fibroblasten jedoch nicht erzeugt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten auf eine anti-inflammatorische Funktion synovialer Fibroblasten hin. Die immunsuppressiven Eigenschaften der Fibroblasten könnten eine wichtige Rolle bei der Eindämmung von T-Zell-Antworten und bei der Terminierung von Immunreaktionen spielen. Ein Defekt in dieser Funktion könnte zu einer überschießenden und sich chronifizierenden Entzündungsreaktion führen, wie sie auch bei der rheumatoiden Arthritis (RA) auftritt. Auf Grundlage der neuen Erkenntnisse dieser Arbeit könnten in zukünftigen Studien Fehlfunktionen der synovialen Fibroblasten in RA-Patienten genauer definiert werden, um so schließlich neue Therapieansätze bei der RA zu schaffen.