

Anna Pushkarevskaya

Dr. med.

## **Analyse der Funktionen von CD73 bei der Migration von dendritischen Zellen im Modell der allergischen Kontaktdermatitis.**

Fach: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Karsten Mahnke

CD73 ist eine Ecto-5'-Nukleotidase, welche eine kritische Rolle in der extrazellulären Umwandlung von ATP in Adenosin spielt. Sie bestimmt, ob die extrazelluläre Umgebung proinflammatorisch (gekennzeichnet durch ATP) oder antiinflammatorisch (gekennzeichnet durch Adenosin) bleibt. Es existieren Beispiele, welche zeigen, dass die Inaktivierung oder Hemmung von CD73 zur Verstärkung einer lokalen und systemischen Entzündung in Nagetiermodellen führen kann. Die genauen Mechanismen sind bis jetzt noch nicht bekannt. Um ein besseres Verständnis der Rolle von CD73 während der allergischen Kontaktdermatitis zu gewinnen, wurde die Immunreaktion von CD73-defizienten-Mäusen (CD73<sup>-/-</sup> Mäuse) im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen während einer experimentellen CHS-Reaktion untersucht. Um die CHS-Reaktion zu induzieren, wurden Gruppen von Mäusen mit 1% TNCB am Bauch sensibilisiert. Nach fünf Tagen wurde die Ohrdicke bestimmt und jeweils das rechte Ohr der Mäuse mit 0,5% TNCB gechallenged. Weitere 24 Stunden später wurde die Ohrdicke der behandelten Ohren erneut kontrolliert. Dabei konnte man eine ungefähr dreifach erhöhte Ohrschwellungsreaktion in CD73<sup>-/-</sup> Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Die Immunhistologie der Ohren von CD73<sup>-/-</sup> Mäusen zeigte eine erhöhte Infiltration von T-Lymphozyten. Um den zu Grunde liegenden Mechanismus der verstärkten CHS-Reaktion in CD73<sup>-/-</sup> Mäusen festzustellen, wurden T-Lymphozyten aus den Lymphknoten 72 Stunden nach der Sensibilisierung isoliert und die IFN- $\gamma$ -Produktion durch CD8 T-Zellen mittels intrazellulärer FACS bestimmt. Es konnte nachgewiesen werden, dass aktivierte CD8-Lymphozyten aus den CD73<sup>-/-</sup> Mäusen etwa doppelt so viel IFN-  $\gamma$  wie die Kontrollgruppe produziert haben.

Da dendritische Zellen eine wichtige Rolle bei der Initiierung der Immunantwort gegen Haptene einnehmen, wurde weiter die Regulation deren Funktionen in CD73<sup>-/-</sup> Mäusen gegenüber den Kontrollen untersucht. Bei der Analyse verschiedener dendritischer Zellpopulationen in der Haut in unstimulierten Mäusen zeigte sich kein Unterschied zwischen Kontrollen und CD73<sup>-/-</sup> Mäusen. Im Gegensatz dazu wurde nach der Sensibilisierung bei CD73<sup>-/-</sup> Mäusen im Vergleich zu der Kontrolle eine verstärkte Migration der Langerhans-Zellen aus der Haut in die Lymphknoten verzeichnet. Somit zeigen diese Daten, dass die Abwesenheit von CD73 und seines katalytischen Produktes Adenosin die Wanderung der dendritischen Zellen während einer CHS-Reaktion stimuliert, was zu einer Anhäufung von Langerhans-Zellen in den drainierenden Lymphknoten führt. Als Folge kommt es zu einer Verstärkung sowohl der Aktivierung von CD8<sup>+</sup> T-Zellen als auch der CHS-Reaktion.