

Ulrike Förster

Dr.med.

## **Der Einfluss autokrin produzierter Zytokine auf die slanDC-vermittelte Th1-, Th17- und Th2 -Zellprogrammierung**

Fach: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Knut Schäkel

Mit einer Frequenz von 1-2% der mononukleären Zellen stellen slanDC eine große Population von dendritische Zellen im Blut dar und weisen einen stark pro-inflammatorischen Charakter auf. Sie können unter Abwesenheit von Erythrozyten innerhalb von 6 Stunden ausreifen und produzieren nach Stimulation mit LPS, CD40L oder R484 große Mengen an IL-12, sowie TNFalpha. slanDC sind zudem wichtige inflammatorische dermale DC der Psoriasis und anderer Autoimmunerkrankungen. Um ein besseres Verständnis über das Verhalten von slanDC zu erhalten, wurden sie in der vorliegenden Arbeit näher auf deren Zytokincode untersucht, ebenso wie dessen Auswirkung auf die Programmierung naiver CD4+ T-Zellen.

Während der Ausreifung von dendritischen Zellen kommt es zur Aufregulation des Oberflächenmarkers CD83. Die Expression dieses Oberflächenmoleküls ist unabhängig von TNFalpha, IL-12/23p40, IL-6 oder IL-1beta, jedoch deutlich steigerbar durch LPS- Stimulation.

Die Sekretion DC-typischer Zytokine, wie TNFalpha, IL-12, IL-23, IL-6 und IL-1beta lässt sich auch für slanDC zeigen. Diese können sich gegenseitig in Form eines autokrinen Feedback-Mechanismus beeinflussen. Kernaussage dieser Arbeit ist, dass TNFalpha an oberster Stelle der Zytokin-Hierarchie und die Sekretion von IL-6, IL-1beta, IL-12 und IL-23 reguliert. Die TNFalpha Produktion bleibt jedoch vom Mangel anderer Zytokine unbeeindruckt. Interleukin 1beta rangiert in diesem Zusammenhang an zweiter Stelle der Zytokin-Hierarchie und wird durch TNFalpha moduliert, jedoch nicht durch IL-12/23p40 oder IL-6. Veränderte Mengen an IL-1beta bewirken eine Modulation der IL-6-, IL-12 und IL-23 Sekretion von slanDC.

Interleukin 6 kann über TNFalpha und IL-1beta gesteuert werden, wobei es selbst nur regulatorische Auswirkungen auf IL-12 und IL-1beta hat. Als gut modulierbare Mediatoren eignen sich IL-12 und IL-23, deren Sekretion über IL-6, IL-1beta und TNFalpha beeinflussbar ist. Ein Mangel an IL-12/23p40 zeigte keine Effekte auf TNFalpha, IL-6 oder IL-1beta.

Der Fokus dieser Arbeit lag auf den Zytokinen TNFalpha, IL-6, IL-1beta, IL-12 und IL-23, welche von slanDC produziert werden und in unterschiedlichem Maß von Bedeutung für die slanDC-vermittelte Th1-, Th17- und Th2-Programmierung sind. Die Effekte wurden anhand intrazellulärer Zytokinproduktion der T-Zellen gemessen: Eine verminderte Th1- und Th2- Zellantwort konnte unter TNFalpha-Blockade gesehen werden. Weiterhin kam es unter Inhibition von IL-1beta zu einer geringeren Th1- und Th-17-Programmierung nach LPS-Stimulation, jedoch blieb eine modulierende Wirkung auf Th22- oder Th2-Zellen aus. Die Blockade von IL-12 und IL-23 durch Anti-IL12/23p40 führte zu einer Reduktion der Th1-Zellen und zu einer Steigerung der Th22-Zellen. Unter Inhibition von IL-6 zeigten sich gesteigerte Th1- und Th2- Zellzahlen, sowie ein Rückgang der Th17-Zellzahlen.

Unter gleichzeitiger Inhibition von IL-12/23p40 und IL-1beta wurden deutlich reduzierte Th1-, Th17- und Th2- Zellzahlen gesehen, jedoch kein additiver Effekt im Vergleich zu den einzelnen Zytokinblockaden beobachtet. Unter einer zusätzlichen Hinzunahme von TNFalpha, als simultane 3-fache Inhibition, konnte ein additiver Effekt in den vorher gesehenen Tendenzen für Th1-, Th2- und IL-22 produzierende T-Zellen bewirkt werden. IL-17 produzierende T-Zellen blieben auch unter 3-facher Zytokinblockade auf dem Niveau der Einzelinhibitionen.

slanDC produzieren große Mengen an TNFalpha sowie IL-12 und kommunizieren über IL-6, IL-1beta und IL-23. Wie und ob sich diese Zytokine jedoch gegenseitig beeinflussen, wurde bis jetzt noch nicht gezeigt. In dieser Arbeit konnten erstmalig die Regulationsverhältnisse der Zytokine von slanDC untereinander dargestellt werden.

Außerdem besitzen slanDC einen starken Einfluss auf Th1- und Th17 - Zellen, welcher im Rahmen dieser Arbeit nochmals bestätigt wird. Bisher war jedoch die

Wirkung von slanDC-produziertem TNFalpha und IL-6 auf Th2-Zellen bzw. deren IL-12/23p40, TNFalpha und IL-1beta auf IL-22 produzierende T-Zellen nicht bekannt.

Die Biologie von slanDC genauer zu erforschen kann für die Behandlung von Erkrankungen mit slanDC-Beteiligung von großem Interesse sein, z.B. bei Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis und rheumatoider Arthritis. Als Basis für auf dendritische Zellen ausgerichtete zukünftige Therapiestrategien sind Kenntnisse über den spezifischen Charakter, sowie ein umfangreiches Wissen über deren Kommunikationswege und Regulationsmechanismen notwendig.