

Alexander Brodner  
Dr. med.

## **Funktionelle Untersuchungen zur Beteiligung des Makrophagen - Chemoattraktorproteins 1 und des Makrophagen - Entzündungsproteins 1 $\alpha$ in der Pathogenese der experimentellen Autoimmunmyokarditis**

Geboren am 17.07.1980 in Heidelberg  
Staatsexamen am 11.05.2006 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. J. Dengler

Ziel der vorliegenden Studie war es die Pathogenese der Autoimmunmyokarditis zu untersuchen. Da ein Großteil des Infiltrats im Herzmuskelgewebe aus mononukleären Zellen besteht, sollte die Rolle der Chemokine MCP-1 und MIP-1 $\alpha$  genauer betrachtet werden. Die durchgeführte Antikörpertherapie gegen diese Chemokine, führte zu einer deutlichen Minderung des Schweregrads der Entzündung. Auch die Deletion des wichtigsten Rezeptors des MIP-1 $\alpha$ , des CCR5- Rezeptors sowie die Deletion des wichtigsten Rezeptors des MCP-1, des CCR2- Rezeptors, zeigte in den histologischen Schnitten ein ähnliches Bild. Zur Untersuchung der Auswirkungen des Knockouts von CCR5 und CCR2 auf die Zytokinausschüttung, wurde deren Produktion durch stimulierte Milzzellen gemessen. Hierbei produzierten die Milzzellen der CCR5-Knockout-Tiere, nach Stimulation mit Herzmyosin, signifikant geringere Mengen des proinflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$ , sowie signifikant vermehrt das antiinflammatorisch wirkende Zytokin IL-10. Die Stimulation der Milzzellen der CCR2-Knockout-Tiere führte zur signifikanten Reduzierung der proinflammatorische Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-4, sowie zu einer signifikanten Steigerung des protektiv wirksamen Zytokins IFN- $\gamma$ .

MCP-1 wie auch MIP-1 $\alpha$  spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Autoimmunmyokarditis. Wir nehmen an, dass die Reduktion der Schwere der Erkrankung, sowohl bei der Antikörpertherapie wie auch bei den Knockouttieren, durch eine verminderte Infiltration der Entzündungszellen und deren Aktivierung im Herzmuskelgewebe begründet ist. Hierbei kann ein Fehlen aktivierter Makrophagen zu einer reduzierten Chemotaxis für weitere mononukleäre Zellen führen.

Die Hypothese das CCR5 hauptsächlich auf Th-1 Lymphozyten exprimiert wird, stimmt mit unseren Ergebnissen überein, da das Th-2 Zytokin IL-10 bei den CCR5 Knockouttieren signifikant erhöht und die Th-1 assoziierten Zytokine TNF- $\alpha$  (signifikant), IL-2 und IFN- $\gamma$  (nicht signifikant) reduziert waren.