

Silvia Spörl  
Dr. med.

## **Dendritische Zellen in der Pathogenese der Arteriitis temporalis**

Geboren am 22.01.1980 in Nördlingen  
Reifeprüfung am 25.06.1999 in Nördlingen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1999/2000 bis WS 2006/2007  
Physikum am 31.08.2001 in Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Montpellier  
Staatsexamen am 31.10.2006 in Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Cornelia M. Weyand

Arteriitis temporalis ist eine Vaskulitis mittelgroßer und großer Arterien, bei der es zu granulomatösen Entzündungsreaktionen in der Arterienwand kommt. T-Zellen in der Gefäßwand haben regulatorische Funktionen und stimulieren die gewebsschädigende Aktivität von Makrophagen. Wie die Aktivierung von T-Zellen im Gewebe reguliert wird, ist bisher unbekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Funktion dendritischer Zellen in der Regulierung von T-Zellen bei der Entstehung der Arteriitis temporalis näher untersucht.

Am Anfang der Studien stand eine grundlegende und neue Beobachtung: die Beschreibung dendritischer Zellen als physiologischer Bestandteil der gesunden Gefäßwand. Spezifisch lokalisiert an der Grenze zwischen der Tunica media und der Adventitia exprimieren solche vaskulären dendritischen Zellen Fascin und CD11c, weisen jedoch nicht den Aktivierungsmarker CD83 auf und befinden sich somit in einem ruhenden Zustand. Der Nachweis von Toll-like-Rezeptoren auf der Oberfläche von vaskulären dendritischen Zellen spricht dafür, dass Mikroorganismen über die Sekretion von TLR-Liganden die gefäßwandständigen dendritischen Zellen entscheidend beeinflussen können. Im Vollbild der Arteriitis temporalis sind dendritische Zellen voll ausgereift, weisen CD83 sowie CD86 auf und haben ihre ursprüngliche Position verlassen. Reife, CD83-positive dendritische Zellen finden sich nicht nur in entzündeten Arterien, sondern in geringerer Anzahl auch in Arterien von Patienten mit Polymyalgia rheumatica, bei der es noch nicht zur Akkumulation von T-Zellen und Makrophagen gekommen ist. Auf der Suche nach physiologischen Stimulatoren von gefäßwandständigen dendritischen Zellen wurden Liganden von Toll-like Rezeptoren untersucht, die von Infektionserregern produziert werden. Dabei erwies sich LPS sowohl in vitro als auch in vivo als potent genug, in ursprünglich gesunden Arterien eine Aktivierung dendritischer Zellen zu bewirken. Durch LPS aktivierte dendritische Zellen exprimieren den Reifungsmarker CD83, sowie HLA-DR und das kostimulatorische Molekül CD86. Dass diese aktivierten dendritischen Zellen zudem funktionell relevant sind und eine Immunantwort induzieren können, wurde in einem in vivo-Modell gezeigt. Normale humane Temporalarterien wurden in immuninkompetente Mäuse implantiert. Solche Chimären wurden mit LPS behandelt und erhielten anschließend eine Transfusion von humanen CD4-positiven T-Zellen. Nach LPS-Stimulation waren vaskuläre dendritische Zellen in der Lage, Chemokine zu sezernieren, T-Zellen zu rekrutieren und eine Gefäßwandinflammation zu initiieren. Aktivierte dendritische Zellen in der Temporalarterie produzieren ein breites Profil von Chemokinen und Zytokinen, wodurch sie die Entzündungsreaktion unterhalten. Die Studien

zeigten, dass regelmäßig das Zytokin IL-18 produziert wird. In Temporalarterien von Patienten mit Arteriitis temporalis konnten nur die dendritischen Zellen IL-18 bereitstellen und die Gewebskonzentration von IL-18-spezifischen Sequenzen korrelierte hoch mit den Gewebsspiegeln des T-Zell-Zytokins IFN- $\gamma$ . Um die funktionelle Relevanz des IL-18 im Krankheitsprozess zu klären, wurde IL-18 mittels eines spezifischen Bindungsproteins blockiert, wobei ein deutlicher Rückgang der T-Zell- und Makrophagenexpression in kranken Temporalarterien nachgewiesen werden konnte. Diese Beobachtung stützt die These einer wesentlichen Bedeutung des IL-18 bei der T-Zell- und Makrophagenaktivierung innerhalb der Arteriitis temporalis und eröffnet die Möglichkeit, neue therapeutische Interventionen zu entwickeln.

Die Untersuchungen definieren die dendritische Zelle als eine krankheitsrelevante Zelle bei der Arteriitis temporalis. Sowohl in den frühen Erkrankungsstadien wie auch in der etablierten Arteriitis spielen dendritische Zellen eine entscheidende Rolle. Hier eröffnen sich neue Möglichkeiten der Immunsuppression für eine Erkrankung, die gegenwärtig nur durch Gabe hoher Kortikosteroiddosen behandelt werden kann.