

Michal Jan Bartel

Dr. med.

Zur Entstehung des Zytokinexpressionsmusters von Entzündungszellen in chronischer Pankreatitis

Geboren am 27. Juni 1978 in Warschau / Polen

Staatsexamen am 28. November 2005 in Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. Helmut Friess

Die chronische Pankreatitis ist eine nicht infektiöse Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), die durch wiederkehrende Entzündungsschübe sowie einen massiven fibrotischen Gewebeumbau mit subsequenter Organdestruktion gekennzeichnet ist. Histologisch kann außer der intensiven Fibrose ein Untergang von Azinuszellen sowie eine signifikant erhöhte Anzahl mononukleärer Entzündungszellinfiltrate nachgewiesen werden. Bislang ist einer genauen Untersuchung mononukleärer Zellen in der chronischen Pankreatitis wenig Beachtung geschenkt worden, obwohl Voruntersuchungen Hinweise auf Veränderungen dieser Zellen geben.

Deshalb wurde die Genexpression mononukleärer Zellen aus dem Blut und aus den pankreatischen Entzündungszellinfiltraten untersucht. Zusammenfassend konnte eine generelle Heraufregulation der mRNA Expression aller untersuchten proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokine sowie der Chemokine in mononukleären Blutzellen von Patienten mit chronischer Pankreatitis festgestellt werden. Diese Tatsache bestärkt die Vermutung mehrerer Arbeitsgruppen, dass mononukleäre Zellen einer systemischen Aktivierung in der chronischen Pankreatitis unterliegen.

Die Untersuchung der mononukleären Zellinfiltrate der chronischen Pankreatitis ergab im Vergleich mit mononukleären Blutzellen eine Heraufregulation der IL-6 und MCP1 sowie eine Suppression der TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-8 mRNA

Expressionen. Die IL-10 und TGF- $\beta$  mRNA Expressionen wiesen keine wesentlichen Änderungen auf. Zusammenfassend sprach die hohe IL-6 Expression in Kombination mit der niedrigen Expression der antiinflammatorischen Zytokine für die Existenz minderaktiver mononukleärer Zellen im Pankreasparenchym der chronischen Pankreatitis.

Es stellte sich nunmehr die Frage, wodurch mononukleäre Zellen in der chronischen Pankreatitis derartig dysreguliert werden.

Mehrere Arbeitsgruppen wiesen in den letzten Jahren Defekte in Phagozytosemechanismen apoptotischer Zellen nach, die zu chronischen Erkrankungen führen. Vorwiegend kam es entweder zur Minderung der Phagozytoseaktivität oder zu Abweichungen der klassischen Zytokinumschaltung der Makrophagen nach Phagozytosereaktionen, die durch eine Herunterregulation proinflammatorischer Zytokine und eine Heraufregulation antiinflammatorischer Zytokine gekennzeichnet ist.

Apoptotische Azinuszellen und mononukleäre Entzündungszellinfiltrate kommen signifikant vermehrt in der chronischen Pankreatitis vor. Deshalb wurde der Phagozytosemechanismus als mögliche Quelle der Dysregulation mononukleärer Zellen in der chronischen Pankreatitis untersucht.

Hierfür wurden Makrophagen mit apoptotischen Azinuszellen kokultiviert. Gemessen wurde die Phagozytoseaktivität sowie die Genexpression der Makrophagen vor und nach der Phagozytose.

In unstimulierten Makrophagen, die aus mononukleären Blutzellen kultiviert wurden, konnte eine Suppression proinflammatorischer Zytokine und Chemokine in der chronischen Pankreatitis festgestellt werden. Im Hinblick auf die Heraufregulation der Zytokine und Chemokine in mononukleären Blutzellen von Patienten mit chronischer Pankreatitis war dies äußerst überraschend.

Anschließend konnte bestätigt werden, dass Makrophagen pankreatische Azinuszellen *in vitro* phagozytierten. Dies hatte eine Stimulation proinflammatorischer Zytokine und Chemokine in Makrophagen zur Folge. Dabei war das Ausmaß der Stimulation in Makrophagen von Patienten mit chronischer Pankreatitis bedeutend höher als in Makrophagen gesunder Donoren.

Somit konnte bestätigt werden, dass die Phagozytose apoptotischer Azinuszellen nicht die klassische Zytokinumschaltung hervorruft. Stattdessen kommt es zur

enormen Immunaktivierung, die besonders ausgeprägt in Makrophagen von Patienten mit chronischer Pankreatitis ist.

Zusammenfassend unterliegen mononukleäre Blutzellen in der chronischen Pankreatitis einer systemischen Aktivierung. Nach der Infiltration in das Pankreas verbleiben sie weiterhin minderaktiviert. Im Falle einer Phagozytose apoptotischer Azinuszellen erfahren sie eine enorme Immunaktivierung, die lokal zur Unterhaltung der Bauchspeicheldrüsenentzündung beitragen könnte.