

Wencke Eike Müller

Dr. med.

## **Posttraumatische Osteitis: Untersuchungen zur Chemotaxis humaner polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten**

Geboren am 20.11.1980 in Frankfurt am Main

Staatsexamen am 29.06.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Frau Prof. Dr. rer. nat. GM Hänsch

Bis heute ist die Pathogenese der posttraumatischen Implantat-assoziierten Osteitis nicht bekannt. Eine Hypothese postuliert die Bildung von Biofilmen auf Implantaten, die durch die Resistenz der Infektion gegenüber Antibiotika und möglicherweise gegenüber der eigenen Immunabwehr unterstützt wird. Aufbauend auf dieser Hypothese wurden PMN aus dem Infektionsgebiet direkt gewonnen und auf phänotypische und funktionelle Eigenschaften untersucht. In diesen Versuchen konnten wir eine Zunahme der Expression von CD14 sowie einen Verlust von CD62L und der Wanderungsfähigkeit der PMN demonstrieren.

Die parallel durchgeführten in vitro Versuche mit  $\gamma$ IFN Langzeitkulturen zeigten ebenfalls eine verstärkte CD14 Expression sowie eine verminderte CD62L Expression und eine Hemmung der Migrationsfähigkeit der PMN.

Während ein Verlust der Wanderungsfähigkeit der neutrophilen Granulozyten nach der Diapedese bei planktonisch wachsenden Bakterien kein Nachteil bei der Immunantwort darstellt, ist im Fall der Biofilme die Infiltration des Films durch die PMN eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Phagozytose. Durch zytotoxische und proteolytische Enzyme der hoch aktivierten PMN, wie in unseren Versuchen dargestellt, wird das umliegende Gewebe zerstört und die Infektion kann nicht limitiert werden.

Verantwortlich für die Bildung von Biofilmen und die Produktion von Virulenzfaktoren sind die u. a. von *P. aeruginosa* gebildeten AHL. Unsere Experimente konnten zeigen, dass 3 O, C<sub>12</sub>-HSL, nicht aber das 3-Deoxo-Isomer oder andere AHL mit kürzeren Fettsäuren die Chemotaxis von PMN in vitro direkt induziert. Durch selektive Hemmstoffe konnten wir einen möglichen Signaltransduktionsweg aufzeigen, der eine Phosphokinase, eine PLC sowie eine PKC und eine mitogenaktivierte Proteinkinase C beinhaltet. Er ist jedoch unabhängig von Pertussis Toxin-sensitiven G-Proteinen im Gegensatz zur C5a und IL-8 induzierten Signalkaskade. Wir konnten zeigen, dass PMN 3 O, C<sub>12</sub>-HSL wahrnehmen und auf die Quelle, den wachsenden Biofilm zuwandern. Eine frühzeitige Rekrutierung der PMN könnte demnach zukünftig als therapeutischer Ansatz genutzt werden.