

Frank Kuhlmann

Effekte von Interleukin 10 auf mononukleäre Zellen aus Synovialflüssigkeiten von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Geboren am 04.05.1968

Reifeprüfung am 20.05.1987 in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis SS 1995

Physikum am 28.08.1990 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, New York und Biel/Bienne (Schweiz)

Staatsexamen am 29.11. 1995 an der Universität Heidelberg

Promotinsfach: Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. B.Heilig

In der Pathophysiologie der entzündlichen, gelenkdestruierenden Prozesse bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen spielen proinflammatorische Zytokine als Mediatoren der Immunregulation eine ganz entscheidende Rolle. Von zentraler Bedeutung sind hierbei die Schlüsselzytokine TNF α und IL-1 β , weitere wichtige Zytokine sind IL-1 α , IL-6, IL-8 und GM-CSF. All diese Zytokine werden in erster Linie von Monozyten/Makrophagen produziert.

Interleukin 10 (IL-10) ist ein Zytokin, das die Effektorfunktionen normaler Monozyten des peripheren Blutes bzw. Makrophagen von Gesunden in ausgeprägter Form inhibiert. Dabei steht die starke Inhibition der Synthese proinflammatorischer Zytokine, ganz besonders von TNF α und IL-1, aber auch von IL-6, IL-8 und GM-CSF, im Vordergrund.

In dieser Arbeit wurde nun untersucht, welche Effekte IL-10 auf aktivierte Zellen aus synovialen Gelenken von Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen haben würde, in der Hoffnung, mit IL-10 neue therapeutische Perspektiven in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eröffnen zu können.

Zu diesem Zweck wurden mononukleäre Zellen (MNZ) aus Synovialflüssigkeiten (SFMNZ) von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), mit Spondylarthritiden (SpA) und Patienten mit traumatischen Kniegelenksergüssen (TE) sowie MNZ aus peripherem Blut Gesunder (PBMNZ) *in vitro* mit IL-10 inkubiert. Die Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Zytokininhibitoren wurden durch ELISA in den Überständen bestimmt, die Oberflächenexpression verschiedener Antigene auf der Zelloberfläche wurde mittels indirekter Immunfluoreszenz im FACScan Durchflußzytometer gemessen, und mit Hilfe von Proliferationsassays wurde schließlich der Effekt von IL-10 auf die Proliferation und Wachstumsgeschwindigkeit dieser Zellen *in vitro* untersucht.

IL-10 inhibiert bei SFMNZ von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ebenso wie bei PBMNZ Gesunder sehr stark die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine TNF α und IL-1 β . Gleichzeitig bewirkt IL-10 eine Erhöhung der Sekretion von p75-TNF-sR und IL-1RA, den natürlichen Inhibitoren von TNF α bzw. IL-1 β . Somit ist IL-10 in der Lage, zugleich innerhalb beider in bezug auf die Pathogenese der chronisch-entzündlichen Synovitis zentraler Zytokinsysteme, dem TNF-System und dem IL-1-System, das Gleichgewicht zwischen Zytokin und jeweiligem Inhibitor außerordentlich stark zugunsten des Inhibitors zu verschieben, und zwar in einen Bereich, in dem eine wirksame Inhibition der Zytokinwirkung zu erwarten ist. Mit IL-6, IL-8 und GM-CSF werden weitere wichtige proinflammatorische Zytokine sehr wirksam inhibiert. Desweiteren führt IL-10 zu einer Verminderung der Oberflächenexpression von CD25 und des MHC Klasse II Antigens auf Monozyten/Makrophagen, wodurch deren Antigenpräsentationsfunktion inhibiert wird. Schließlich zeigen Proliferationsassays, daß IL-10 die Proliferation der SFMNZ hemmt.

Es konnte in dieser Arbeit also aufgezeigt werden, daß exogen zugeführtes IL-10 bei SFMNZ entzündlich-rheumatischer Erkrankungen *in vitro* auf breiter Ebene und sehr effektiv antiinflammatorisch und immunsuppressiv wirkt. Dabei ist IL-10 in der Lage, gleichzeitig auf verschiedene zentrale Punkte in der Pathogenese der entzündlichen, destruirenden Prozesse im synovialen Gelenk inhibierend einzuwirken, denn durch die ausgeprägte Hemmung der Effektorfunktionen der Monozyten/Makrophagen der SFMNZ setzt die IL-10-Wirkung an einer ganz wichtigen und zentralen Stelle der Pathophysiologie der rheumatischen Synovitis an. Dabei ist aus therapeutischer Sicht neben der hohen Effektivität ganz besonders die enorme Breite des antiinflammatorischen Wirkspektrums von höchstem Interesse. In mittlerweile durchgeführten *in vivo* Untersuchungen konnte am Tiermodell tatsächlich ein therapeutischer Effekt erzielt werden.

Insgesamt läßt sich somit feststellen, daß mit IL-10 neue, vielversprechende therapeutische Perspektiven in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eröffnet worden sind, und man darf gespannt sein, inwieweit diese hohen Erwartungen in zukünftigen klinischen Studien erfüllt werden können.

