

Nicola Sommer
Dr. med.

Isolation und Kultivierung humaner Enterogliazellen und Untersuchungen über ihr Vermögen zur Zytokinsynthese am Beispiel von Interleukin-6

Geboren am 23.07.1978 in Heidelberg
Reifeprüfung am 24.06.1997 in Speyer
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/1998 bis SS 2004
Physikum am 16.09.1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 13.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Lange Zeit wurden das enterische Nervensystem und in besonderem Maße auch die Enterogliazellen von der Forschung wenig beachtet. Es wurde angenommen, dass enterische Gliazellen vor allem eine Stütz- und Ernährungsfunktion für die Neuronen wahrnehmen. Bis heute weiß man nicht viel über die funktionellen Eigenschaften von Enterogliazellen.

In den letzten Jahren allerdings hat das Interesse an und das Wissen über die Funktionen von Enterogliazellen beträchtlich zugenommen, was vor allem verschiedenen Tiermodellen und der *in-vitro*-Kultivierung von tierischen Enterogliazellen zu verdanken ist. Die Kultivierung aufgereinigter humaner Enterogliazellen war bis jetzt nicht erfolgreich, weshalb über die physiologischen Eigenschaften von enterischen Glia beim Menschen noch sehr wenig bekannt war. Die wenigen *in-vitro*-Untersuchungen an humaner Glia, die es bisher gab, wurden in Mischkulturen mit verschiedenen anderen Zellen durchgeführt.

In den Experimenten zu dieser Arbeit haben wir es zum ersten Mal geschafft, reine Kulturen von humanen Enterogliazellen anzuzüchten. Für diese Kulturen wurden Präparate aus dem Darm von Erwachsenen verwendet. Die Aufreinigung der Enterogliazellen gestaltete sich schwieriger als erwartet und es waren mehrere Zyklen einer Komplement-vermittelten Lyse kontaminierender mesenchymaler Zellen (Myofibroblasten) vonnöten, bevor Reinkulturen etabliert werden konnte.

Sowohl unstimulierte enterische Gliazellen, als auch unstimulierte Myofibroblasten aus der Darmwand zeigten eine geringfügige konstitutive IL-6 mRNA-Expression. Zytokinstimulation erhöhte signifikant und dosisabhängig die IL-6 mRNA-Expression in HEGZ ($p < 0,05$), während es in den Myofibroblasten zu keiner Erhöhung der IL-6 mRNA-Expression kam. Diese Ergebnisse zeigen zum ersten Mal eine Zytokin-induzierbare Zytokinsynthese in humanen Enterogliazellen, während Myofibroblasten aus der menschlichen Darmwand sich nicht zu einer verstärkten Zytokinproduktion stimulieren lassen.

HEGZ sind damit eine mögliche Quelle von Zytokinen im myenterischen und submukösen Plexus der Darmwand, und es kann davon ausgegangen werden, dass HEGZ eine zentrale Rolle in der Immunmodulation in den enterischen Nervengeflechten spielen. Die Rolle von IL-6 im Rahmen entzündlicher Prozesse im menschlichen Darm ist noch nicht hinreichend verstanden. Während IL-6 im Darm normalerweise als proinflammatorisches Zytokin gilt, gibt es auch Hinweise darauf, dass es auch antiinflammatorische und neuroprotektive Eigenschaften besitzen könnte.

Unsere Untersuchungen gewähren Einblicke in die funktionellen Veränderungen, die mit einer entzündungsassoziierten Zellaktivierung von Enterogliazellen einhergehen und haben damit gezeigt, dass HEGZ im Rahmen der komplexen neuro-immunologischen Vorgänge im Gastrointestinaltrakt eine nicht vernachlässigbare Rolle spielen. Unsere Ergebnisse sprechen weiterhin dafür, dass humane enterische Glia aktiv am Entzündungsgeschehen teilnimmt und diese Prozesse durch die Synthese und Sekretion von Entzündungsmediatoren regulieren kann. Außerdem haben unsere Untersuchungen gezeigt, wie reine Zellkulturen von HEGZ aus humanen Operationspräparaten mit nicht allzu großem Aufwand hergestellt werden können, womit es in Zukunft möglich sein sollte, humanes enterogliaspezifisches Verhalten über Untersuchungen in kultivierten Enterogliazellen durchzuführen.