

Andre Gorbachevski

Dr. med.

Interaktion zwischen den mononukleären Zellen und den Stellatum Zellen in chronischer Pankreatitis

Geboren am 19.12.1981 in Kiew

Staatsexamen am 7.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. J. Kleeff

Die exakte Pathogenese chronischer Pankreatitis ist zur Zeit nicht bekannt. Die Erkrankung resultiert aus einem Schaden an einer oder mehreren Populationen von pankreatischen Zellen. Dies führt schließlich zu Aktivierung von pankreatischen Stellatum Zellen (PSC) und anschließend zu exzessiver Ablagerung von extrazellulärer Matrix (ECM) sowie einer überschießenden Infiltration von mononukleären Zellen (PBMC). Da PSC nicht nur als Quelle von ECM, sondern auch gemeinsam mit mononukleären Zellen als Produktionsstätte von einer Vielzahl verschiedener Zytokinen und Chemokinen identifiziert werden konnten, könnten sie selbst sowie ihre Interaktion mit dem Immunsystem als einer der Hauptangriffspunkte einer möglichen antifibrotischen Therapie fungieren.

Wir haben in dieser Arbeit ein Kokultur-System etabliert, welches Analysen der Wechselwirkungen von PBMC mit PSC erlaubt. Untersuchungen an diesem Modell zeigten, dass PSC ihre Produktion von ECM Proteinen Kollagen Typ I und Fibronectin sowie pro-

inflammatorischen Zytokinen IL-6 und MCP-1 nach Kokultur steigern. Die PBMC, die von septischen Patientien stammten und deren Aktivierungszustand sehr wahrscheinlich auf Grund von massiver Entzündung in Sepsis stark reduziert war, hatten dagegen keinen Einfluss auf Expression und Sekretion von Zytokinen in PSC. Diese Beobachtungen legen nahe, dass Zellen des Immunsystems in der Lage sind, die Produktionskapazität von PSC für unterschiedliche Mediatoren zu modulieren bzw. weiter zu erhöhen und damit zur Perpetuierung von chronischer Entzündung beizutragen. Die PSC, die mit LPS und TNF- α behandelt wurden, drosselten Expression von α -SMA. Diese Beobachtung sowie die Ergebnisse aus dem Kokultur Modell implizieren, dass Mediatoren des Immunsystems den Phänotyp von PSC vom typischen Myofibroblasten-ähnlichen Typ in Richtung des pro-inflammatorischen und pro-fibrogenetischen Phänotyps verändern können. Immunhistochemische Analysen zeigten eine indirekte Proportionalität zwischen Konzentration von mononukleären Zellinfiltraten und Expression von α -SMA sowie Ablagerung von ECM Proteinen Kollagen Typ I und Fibronectin im Pankreasgewebe. Diese Beobachtung legt nahe, dass mononukleäre Zellinfiltrate Produktion von ECM in CP supprimieren, und bestätigt somit den Einfluss des Immunsystems auf PSC. In Bereichen mit stark ausgeprägter Fibrose waren nur wenige α -SMA-positive Zellen zu sehen, wohingegen eine hohe Anzahl an aktivierten PSC rund um frische Läsionen identifiziert werden konnte. Dieses Verteilungsmuster impliziert unterschiedliche Phasen der Immunantwort innerhalb des chronisch entzündeten Pankreas. Somit können Untersuchungen zur Interaktion zwischen mononukleären Zellen und pankreatischen Stellatum Zellen dazu beitragen, die Rolle des Immunsystems im chronischen Entzündungsprozess und der unkontrollierten Narbenbildung in CP besser zu verstehen.

