

Johannes Inhoffen
Dr. med.

Deficiency of Calcium-independent Phospholipase A2 Primes Immune Cells for Proinflammation: Potential Involvement in Age-Related Mesenteric Lymph Node Lymphoma

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Stremmel

Bestimmte phänotypische Besonderheiten können den Körper für chronische Entzündungen anfällig machen. Dies birgt sowohl ein Risiko für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen als auch für Krebserkrankungen. Eine wesentliche Rolle dafür scheint der Deregulation der Zytokin-Ausschüttung von Makrophagen und T Zellen zuzukommen. Es ist daher von größter Wichtigkeit chronische Entzündungen und deren Risikofaktoren zu erforschen, um die Inzidenz von Tumorerkrankungen zu senken.

Es wird vermutet, dass der Knockout von iPLA₂β den Körper anfällig für chronische Entzündungen macht. Dem entsprechend konnte gezeigt werden, dass Mäuse, denen iPLA₂β fehlte, anfälliger für chemisch-induzierte Autoimmunhepatitis und Kolitis waren. Augenscheinlich wichtig erschien in diesem Zusammenhang das Unvermögen des Körpers apoptotische Zellen hinreichend zu phagozytieren.

Aus diesem Grund sollte in dieser Studie untersucht werden, ob die Zytokin-Ausschüttung von Immunzellen durch den Knockout von iPLA₂β beeinflusst werden würde. In Bezug zu Tumorgenese war es weiterhin ein erklärtes Ziel den Einfluss eines Fehlen von iPLA₂β auf die Tumorentstehung in mesenterischen Lymphknoten zu untersuchen, die bekanntermaßen in Mäusen stark Tumoranfällig sind.

Kupffer Zellen sowie T Zellen aus Milz und Leber wurden aus Kontroll- und Knockout-Mäusen isoliert und kultiviert. Um Unterschiede zu verdeutlichen wurden die Zellen weiterhin mit 1 µg/ml Lipopolysaccharid (Kupffer Zellen) beziehungsweise 10 µg/ml Concanavalin A (T Zellen) stimuliert. Auf systemischer Ebene wurden die Zellen außerdem in einem separaten Experiment mittels 0,125 µg Anti-CD95/FasL Antikörper pro Gramm Körpergewicht stimuliert. Schließlich wurden einige Mäuse für 2 Jahre gehalten und schlussendlich bezüglich Neoplasien in den mesenterischen Lymphknoten untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass Kupffer Zellen als Reaktion auf den Knockout mit stark supprimierter Zytokin-Ausschüttung reagierten. Im Gegensatz dazu induzierte es in T Zellen der Milz eine starke pro-inflammatorische Zytokin-Sekretion. Überraschenderweise führte die zusätzliche in vivo Stimulation mit Anti-CD95/FasL Antikörper zu einer Enthemmung der pro-inflammatorischen Zytokin-Sekretion der T Zellen der Leber und interessanterweise derer der Kupffer Zellen.

Bezüglich Tumorgenese konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz des follikulären Lymphoms in mesenterischen Lymphknoten durch den Knockout drastisch verringert werden konnte. Jedoch führte es bei einer Knockout-Maus zu dem Entstehen eines seltenen histiozytischen Lymphoms.

Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, dass dem Knockout von iPLA₂β vermutlich eine wesentliche Rolle bei der Entstehung chronischer Entzündung zufällt. Es wird postuliert, dass die Rolle von iPLA₂β bezüglich chronischer Entzündungen beim Menschen genauer untersucht werden sollte, um möglicherweise neue Einblicke in die Krankheitsentstehung und Aktivität zu gewinnen.

Im Hinblick auf Tumorgenese könnte die verminderte Inzidenz des follikulären Lymphoms mit dem Umstand zusammenhängen, dass ein Fehlen von iPLA₂β zu einer starken Suppression der Zellproliferation führt. Alternativ könnte die veränderte Zytokin-Ausschüttung die Bildung einer Mikro-Umgebung befördern, die die Tumorgenese hemmt. Nichtsdestotrotz sollte Tumorgenese mit dem Wissen, dass Knockout von iPLA₂β zu einer erhöhten Anfälligkeit für chronische

Entzündungen führt weiterverfolgt werden. Unsere Gruppe untersucht derzeit wie sich chemisch induzierte chronische Hepatitis auf Knockout Mäuse auswirkt und ob es eine Auswirkung auf die Inzidenz von hepatozellulärem Karzinom haben könnte.