

Alexander Johannes Nagel

Dr. med.

## **Vergleichende funktionelle Immunphänotypisierung leberresidenter Immunzellen**

Fach /Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Schemmer

Ziel dieser Arbeit war es zunächst eine umfassende phänotypische Charakterisierung leberresidenter Immunzellen durchzuführen. Es wurde bestätigt, dass die Leber abgesehen von ihren parenchymatösen Zellen reich an mononukleären Immunzellen war. Polymorphe Zellen wie die Granulozyten waren im nicht entzündeten Gewebe nur zu einem geringen Anteil vorhanden. Die dominierende Zellpopulation bildeten die Lymphozyten, vertreten durch die konventionellen und unkonventionellen T-Zellen und die Natürlichen Killerzellen. Die B-Lymphozyten hatten in der Leber nur einen geringeren Anteil. Die konventionellen T-Zellen zeigten eine Expression von CXCR3 und CCR6, was darauf zu führen war, dass sie die endotheliale Barriere in der Leber passiert hatten und ins Organ migriert waren. Intrahepatisch waren die T-Zellen CCR7<sup>-</sup> und zu einem erheblichen Teil HLA-DR<sup>+</sup> positiv, was mit einer erhöhten Effektorfunktion und Aktivität assoziiert war. Die NK-Zellsubpopulation zeigte zudem, dass die Zellen in der Leber stark CD56 exprimierten und schwach CD16, was aufgrund Letzterer eher mit einer immunmodulatorischen, denn zytotoxischen Funktion assoziiert war. Einen weiteren kleinen Anteil unter den mononukleären Zellen der Leber stellten die Monozyten dar. Deren Subpopulation exprimierten einen höheren Anteil an CD16 verglichen zum Blut, was laut Publikationen bei Patienten bekannt ist, die unter einer chronischen Lebererkrankung leiden, unter die man auch unser onkologisches Patientengut einstufen konnte.

Zweites Ziel ist die funktionelle Genexpressionsanalyse mithilfe der qRT-PCR um die Stimulierbarkeit dieser Zellen ex vivo zu testen. Die Isolation der hepatischen Immunzellen erfolgte mechanisch, wodurch die Gefahr des Zelluntergangs bestand. Dennoch konnte Gegenteiliges belegt werden, nämlich dass die isolierten hepatischen Immunzellen funktionsfähig waren, Zytokine exprimieren konnten und in manchen Fällen sogar die Expression des Blutes übertrafen. Die

Spontanexpression zeigte, dass die Immunzellen vermehrt Gene der Akut-Phase exprimierten, was auf die ausgelöste Entzündungs- und Regenerationskaskade durch die Resektion zurückzuführen war. Die T-Zell-Stimulation mit PMA/Ionomycin erbrachte eine verminderte Expression in den hepatischen Zellen zum Blut, was der Tatsache geschuldet war, dass in der Zellsuspension andere Immunzellen zu einer Supprimierung der T-Zell-Stimulation geführt hatten. Hingegen der Beschreibung aus der Literatur, kam es in dieser Arbeit einer Überexpression und einem Hinzuwenden zu einer inflammatorischen Immunantwort nach LPS-Stimulation. Durch die Herauslösung der Immunzellen aus der Mikroarchitektur der Leber, bestätigte sich, dass die LPS-Toleranz aufgehoben war. Zusammenfassend wurde der Hinweise dafür erbracht, dass die tolerogenen Eigenschaften der hepatischen Immunzellen milieuspezifisch und nicht intrinsisch sind.

Abschließend ist zu sagen, dass die phänotypische und funktionelle Charakterisierung Möglichkeiten bietet, Komplexe immunologische Muster abzuleiten, die sich in der Entstehung von malignen Erkrankungen der Leber, aber auch nach Organtransplantation oder in der Regeationsphase der Leber nach Resektion abzeichnen können. Dies führt nicht nur zu einem besseren Verständnis des Krankheitsherganges, sondern kann auch eine Hilfe bei der Verbesserung vorhandener oder der Entwicklung neuer immunologischer Therapien darstellen. Somit lag der Beitrag dieser Arbeit in der Erstellung eines ersten Bildes.