

Hao Zhang

Dr. med.

Immune complex-induced and IgG Fc receptor-dependent recruitment of leukocytes into the skin

Fach/Einrichtung: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Knut Schäkel

Die lokale Rekrutierung von Leukozyten ist ein wichtiges Kennzeichen einer inflammatorischen Immunantwort. Ziel der vorliegenden Arbeit waren Untersuchungen zur Zellwanderung bei Immunkomplex (IC)-vermittelten Immunreaktionen. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass vermehrt 6-sulfo LacNAc⁺ Monozyten (slanMo) in Hautläsionen von Patienten mit Lupus erythematoses nachzuweisen sind und diese in vitro sowie in vivo über immobilisierte ICs aufgrund der Interaktion mit dem Fc γ -Rezeptor IIIa rekrutiert werden. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Fc γ R-vermittelten Rekrutierung in die entzündete Haut sind jedoch weitgehend unklar.

Zu Beginn dieser Arbeit wurden vorangehende Daten bestätigt, welche zeigten, dass slanMo in Flusskammerexperimenten durch immobilisierte IC rekrutiert werden können. Ein wichtiger neuer Befund der vorgelegten Arbeit war, dass IC die ungerichtete Migration von slanMo stimulieren. In einer weiteren Serien von Experimenten konnte dann schließlich gezeigt werden, dass Gradienten von IC Dosisabhängig eine directionale Migration von slanMo auslösen.

Für eine genauere Untersuchung der Fc γ -assoziierten Rezeptoren (Fc γ RI, Fc γ RIII und Fc γ RIV) während der IC-vermittelten Zellrekrutierung, wurden Makrophagen aus Knochenmark von Fc γ ^{+/+} und Fc γ ^{-/-} Mäusen generiert (BMDMs). Die Ergebnisse zeigten, dass das IC-vermittelte Rekrutierung der BMDMs in Flukammerexperimenten von der Expression von Fc γ Rezeptoren abhängig ist. Auf diesen Daten basierend wurde die Rolle der Fc γ R während der IC-abhängigen Rekrutierung in Transferexperimenten untersucht. Die Fc γ ^{+/+} und Fc γ ^{-/-} generierten BMDMs wurden hierfür adoptiv in Fc γ ^{-/-} Mäuse transferiert, in welchen subkutan eine experimentelle Immunkomplexreaktion (reverse-passive Arthusreaktion) ausgelöst wurde. Mit Hilfe der Intravitalmikroskopie konnte eine signifikant erhöhte Rekrutierung von Fluoreszenz-markierten Fc γ ^{+/+} BMDMs im Vergleich zu Fc γ ^{-/-}

BMDMs beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse konnten für die Gewebeeinfiltration der Fluoreszenz-markierten FcR $\gamma^{+/+}$ versus FcR $\gamma^{-/-}$ BMDMs gezeigt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Fc γ -assoziierte Rezeptoren verantwortlich für die IC-vermittelte Rekrutierung von BMDMs sowohl in vitro als auch in vivo sind.

Zusammenfassend beschreibt die vorliegende Arbeit erstmalig im humanen und murinen System die Auslösung einer Rekrutierung von Monozyten/Makrophagen basierend auf einer Bindung von IgG-IC an Fc γ Rezeptoren. Diese Ergebnisse tragen zu einem besseren Verständnis der Leukozytenrekrutierung im Kontext der IC-Deposition bei und sind möglicherweise für die Entwicklung von therapeutischen Strategien zur Behandlung von IC-vermittelten entzündlichen Erkrankungen von Bedeutung.