

Roberta Scarpone
Dr. med.

Effects of hypoxia and activated B cells on multipotent mesenchymal stromal cells

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

Multipotente mesenchymale Stromazellen (MSC) stellen aufgrund ihres immunomodulatorischen und Differenzierungspotentials ein vielversprechendes Therapiekonzept für die Behandlung chronisch-inflammatorischer Autoimmunerkrankungen dar. Wenig ist jedoch über die Auswirkungen der krankhaften Umgebung auf Ihre Eigenschaften bekannt. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Einflüsse von Hypoxie und aktivierten B-Zellen als zwei wichtige Faktoren der inflammatorischen Umgebung auf MSC zu untersuchen.

Hierfür wurden MSC aus dem Knochenmark mit aktivierten B-Zellen gesunder Spender unterschiedlich lange unter Normoxie oder Hypoxie (3% O₂) kokultiviert. Die B-Zell-Stimulation erfolgte über B-Zell-Rezeptor-Kreuzvernetzung und Zusatz von IL-2. Alternativ wurde B-Zell-Überstand von aktivierten B-Zellen zu den MSC-Kulturen hinzugefügt. Dabei zeigte sich sowohl in Normoxie als auch in Hypoxie eine Aktivierung der MSC mit signifikant erhöhter Produktion von IL-6 und IL-8, bei gleichzeitiger Suppression der B-Zellen mit erniedrigter TNF- α Produktion, sowohl in Kokulturen mit direktem, als auch mit indirektem Kontakt. MSC inhibierten zusätzlich die B-Zell-Teilung, verstärkt unter Hypoxie, und gleichzeitig die CD25 Expression der B Zellen, ohne die Apoptose zu beeinflussen. Hypoxie und B-Zell-Überstand verstärkten die Proliferationsrate der MSC und verzögerten die Seneszenz. Die Expression des Hypoxie-induzierten Transkriptionsfaktors HIF-1 α in MSC war in Anwesenheit von B-Zell-Überstand unter Normoxie verstärkt. Unter Hypoxie war die Osteogenese der MSC vermindert. Die Zugabe von B-Zell-Überstand förderte hingegen die Osteogenese, während die Adipogenese durch B-Zell-Überstand unter jeder O₂ Konzentration blockiert wurde.

Diese Ergebnisse zeigen somit einen bedeutenden Einfluss der inflammatorischen Umgebung auf MSC. Diese werden in Gegenwart von B-Zellen aktiviert und wirken immunosuppressiv, jedoch sezernieren sie erhöhte Mengen an pro-inflammatorischen Zytokinen. Das replikative Potential der MSC wird unter Hypoxie und mit B-Zell-Überstand verstärkt. B-Zell-Faktoren lenken weiterhin die MSC Differenzierung in Richtung Osteogenese, sowohl in Normoxie, als auch in Hypoxie.