

Sabine Ringkowski
Dr. med.

The role of interleukin 12 family cytokines in sarcoidosis

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Felix Herth

Sarkoidose ist eine systemische granulomatöse Erkrankung, deren Pathogenese bis heute ungeklärt ist. Es wird angenommen, dass sarkomatoide Granulome durch eine Antigen-induzierte Aktivierung von Typ1 T-Helferzellen bei Patienten mit genetischer Prädisposition entstehen. Interleukin 12, welches aus den Boten-Ribonukleinsäure Untereinheiten Interleukin 12A und Interleukin 12B besteht, aktiviert die Produktion von Interferon gamma durch Typ1 Helferzellen bei Patienten mit Sarkoidose. Es wird daher angenommen, dass Interleukin 12 eine fundamentale Rolle in der Granulombildung zukommt. Die Interleukin 12 Zytokinfamilie besteht aus drei weiteren Zytokinen, die sich aus insgesamt fünf Untereinheiten bilden. Studien weisen auf eine Beteiligung sowohl von Interleukin 23 (bestehend aus den Untereinheiten Interleukin 12B und Interleukin 23A) als auch von Interleukin 27 (Epstein-Barr Virus-induziertes Gen 3 und Interleukin 27) hin. Beide Zytokine wurden in Granulomen von Sarkoidosepatienten identifiziert. Es gibt derzeit keine Studien zum immunsuppressiven Interleukin 35 (Epstein-Barr Virus-induziertes Gen 3 und Interleukin 12B) an Sarkoidose Erkrankten.

Ziel dieser Dissertation war es daher zum einen, Interleukin 35 in peripherem Blut von Sarkoidosepatienten zu quantifizieren und mit den Werten gesunder Probanden zu vergleichen. Um die Rolle der Interleukin 12 Zytokinfamilie in der Pathogenese der Sarkoidoseerkrankung besser zu verstehen, wurde zudem die Immunantwort peripherer mononukleärer Blutzellen, die mit vermuteten Sarkoidose-Antigenen wie Lipopolysacharid stimuliert wurden, analysiert. Außerdem wurde der Interleukin 27 Rezeptor (Interleukin 27 Rezeptor alpha und Interleukin 6 Singatransduktor) im peripheren Blut von Patienten und gesunden Kontrollen bestimmt.

Periphere mononukleäre Blutzellen von Sarkoidosepatienten, die mit Lipopolysacharid stimuliert wurden, produzierten deutlich höhere Mengen an Interleukin 12 und Interleukin

IL-27 Ribonukleinsäure und Zytokin verglichen mit Zellen gesunder Probanden. Dies war nicht der Fall für die Interleukine 23 und 35. Frühere Studien zeigen ebenfalls erhöhte Interleukin 12 Konzentrationen nach Stimulation mit krankheitsassoziierten Antigenen bei Sarkoidosepatienten. Das Ergebnis dieser Studie bestätigt daher die bereits angenommene Rolle des Zytokins in der Pathogenese.

Dies ist die erste Studie, die Antigen-induzierte Interleukin 27- Überproduktion im peripheren Blut nachweist. Erhöhte Interleukin 27 Rezeptor alpha Werte in T Helferzellen wurden ebenfalls erstmalig in diesem Projekt beschrieben. Interleukin 27 beeinflusst die Granulombildung in Tuberkulosemausemodellen. Das Zytokin führt zu Interferon gamma Freisetzung, welches für die Pathogenese der Sarkoidosegranulome essentiell ist. Interleukin 27 wurde zudem in Sarkoidosegranulomen nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen daher eine Rolle des Interleukin 27 bei der Entstehung der Sarkoidosegranulomen.

Interleukin 35 war nicht signifikant verschieden im peripheren Blut von Patienten und gesunden Probanden. Aktivierung des Cluster of Differentiation 3/28 Signalweges führte zu niedrigen Interleukin 35 Leveln in der Patienten- aber nicht in der Kontrollgruppe. Es ist daher möglich, dass Interleukin 35 zwar im peripheren Blut nicht unterschiedlich exprimiert wird, wohl jedoch in betroffenen Organen. Weitere Studien werden benötigt um die Rolle des Zytokins vollständig zu klären.

Die nicht Interleukin 27 spezifische Rezeptoruntereinheit Interleukin 6 Signaltransduktor war signifikant geringer sowohl in peripheren mononukleären Blutzellen also auch in Typ 1 Helferzellen von Sarkoidosepatienten verglichen mit der Kontrollgruppe. Dies korrelierte mit geringerer Lungenfunktion. Interleukin 6 Signaltransduktor wird von verschiedenen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen als Rezeptoruntereinheit benutzt und es ist daher unklar, ob die Herunterregulierung der Rezeptoruntereinheit in Sarkoidosepatienten klinische Relevanz hat. Da Interleukin 6 Signaltransduktor mit der Lungenfunktion korreliert, stellt sich die Frage, ob die Rezeptoruntereinheit als ein möglicher Biomarker der Sarkoidoseerkrankung verwendet werden kann.

Zusammenfassend unterstützt dieses Projekt eine Rolle des Interleukin 12 und Interleukin 27 in der frühen Pathogenese und Granulombildung der Sarkoidoseerkrankung. Die Daten dieser Studie weisen nicht auf eine Beteiligung von Interleukin 23 oder 35 hin. Die nicht-spezifische Interleukin 27 Rezeptoruntereinheit Interleukin 6 Signaltransduktor könnte von Bedeutung als Biomarker im peripheren Blut von Sarkoidosepatienten sein.