

Qian Chen
Dr. med.

Non-classical monocytes in psoriasis like skin inflammation

Fach/Einrichtung: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Knut Schäkel

Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, der eine IL-23- und IL-17-dominierte Immunreaktion zugrunde liegt. Monozyten sind wichtige immunregulatorische Zellen der Haut, deren Funktion nicht vollständig verstanden wird. Es lassen sich phänotypisch und funktionell unterschiedliche Populationen von Monozyten unterscheiden. Die zwei wichtigsten Vertreter sind CD14⁺⁺ CD16⁻ klassische Monozyten (cMo) und CD14^{+/-} CD16⁺ nicht-klassische Monozyten (ncMo). Ein Teil der ncMo exprimieren im humanen System das von uns zuvor definierte Markermolekül 6-sulfo LacNAc (slan). cMo migrieren unter entzündlichen Bedingungen in die Haut und differenzieren zu Makrophagen, dendritischen Zellen oder Langerhans-Zellen. Die funktionelle Bedeutung von ncMo bei Entzündungsreaktionen der Haut ist weitgehend unbekannt. Unsere früheren Studien zur Identifikation von slan⁺ Mo in der menschlichen Haut und im Blut, deuten auf eine proinflammatorische Funktion von slan⁺ ncMo bei der Psoriasis hin.

Ziel dieser Arbeit waren Untersuchungen zur in vivo Bedeutung von ncMo bei der Psoriasis. Hierfür wurden zwei Psoriasismodelle verwendet, das durch den TLR7-Liganden Imiquimod induzierte Modell und das Modell einer IL-23-induzierten Psoriasis. Die Verabreichung von Imiquimod löste eine frühe Immigration von ncMo in die Haut aus, während cMo später- während der Krankheitsentwicklung in die Haut einwanderten. Diese Imiquimod-abhängige Aktivierung der ncMo steht im Einklang mit ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber der Stimulation durch TLR7-Liganden. Mäuse, denen ncMo fehlen (Nr4a1^{se-/-}), zeigten eine stark reduzierte Hautentzündung im Imiquimodmodell. Parallel hierzu zeigt sich eine Reduktion der Th17-T-Zellen, von IL-17A-produzierenden $\gamma\delta$ T-Zellen und von Makrophagen. Darüber hinaus war die Expression von TNF- α , IL-1 β , IL-17 und IL-23 reduziert. Die frühe Infiltration von ncMo ging mit dem Einstrom von Neutrophilen und der Expression der entsprechenden

hierfür verantwortlichen Chemokine einher (CXCL1 und CXCL2). In ncMo-defizienten Nr4a1se^{-/-}-Mäusen waren diese Imiquimod-induzierten Effekte deutlich reduziert. Darüber hinaus führte die Rekonstitution von Nr4a1se^{-/-} Mäusen mit wt ncMo zur Reinduktion des Psoriasis-defizienten Phänotyps der Nr4a1se^{-/-} Mäuse. Diese Effekte konnten im Modell der IL-23-induzierten Psoriasis nicht beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt diese Studie den Schluss zu, dass im Modell der Imiquimod-induzierten Psoriasis-ähnlichen Dermatitis, ncMo für die Rekrutierung von Neutrophilen und die anschließende Entwicklung einer IL-23- und IL-17-gesteuerten Hautentzündung von entscheidender Bedeutung sind.