

Christin Melanie Meckes
Dr. med.

Etablierung eines Mausmodells zur Untersuchung regulatorischer B-Zellen bei der experimentellen Autoimmunmyokarditis

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ziya Kaya

Die Myokarditis kann alle Altersgruppen betreffen und ist eine häufige Ursache für Herzversagen bei jungen Menschen. Die Ausprägung der Entzündung und der Krankheitsverlauf variieren jedoch stark. Eine typische Spätfolge ist das Auftreten einer Dilatativen Kardiomyopathie nach der akuten Entzündung. Bei der Autoimmunmyokarditis persistiert die Entzündung im Myokard ohne nachweisbare Erreger. Gegen Autoantigene gerichtete CD4+ T-Zellen und deren Interaktion mit Antigen präsentierenden Dendritischen Zellen werden hierfür verantwortlich gemacht. Welche Rolle Antikörper bei der Autoimmunmyokarditis spielen ist zurzeit noch nicht ausreichend geklärt. Die Behandlung der Myokarditis erfolgt hauptsächlich symptomatisch und konzentriert sich auf die Herzinsuffizienz. Immunsuppressive Therapien spielen jedoch eine immer größere Rolle. Es sind verschiedene regulatorische Subtypen von B-Zellen bekannt, die immunsuppressiv wirken. Ein regulatorischer Effekt der B-Zellen konnte bereits bei der kollageninduzierten Arthritis oder der experimentellen Autoimmunenzephalitis beobachtet werden. Über ihre Rolle in der Myokarditis ist bisher jedoch nur wenig bekannt.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Tiermodell entwickelt, welches ermöglicht den Einfluss regulatorischer B-Zellen in der experimentellen Autoimmunmyokarditis zu untersuchen. Das Modell beruht auf einer Immunisierung von A/J-Mäusen mit einer pathogenen Peptidsequenz des murinen Troponin I. Aus diesen Spendermäusen wurden Milzzellen gewonnen, separiert, unterschiedlich stimuliert und in bestrahlte A/J-Mäuse übertragen. Durch den Transfer von T-Lymphozyten konnte in den Empfängertieren eine experimentelle Autoimmunmyokarditis ausgelöst werden. Durch eine Präselektion der Spender anhand der interindividuell unterschiedlich starken Entzündungsreaktion, konnte auch die Inflammationsreaktion der Empfänger erhöht werden.

Erste Ergebnisse im Rahmen der Modellentwicklung sprechen für eine Übertragung der Erkrankung durch T-Lymphozyten. Die Inflammation ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Expression von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Chemokinrezeptoren. Eine Verschlechterung der echokardiographisch bestimmten Herzfunktion konnte nicht nachgewiesen werden.

Erhobene Daten im Rahmen des optimierten Versuchsablaufs durch Transfer präselektionierter Zellen, konnten eine Verstärkung der Entzündung durch zusätzlichen Transfer immunisierter B-Lymphozyten zeigen, was für eine pathogene Rolle der B-Zellen in der Autoimmunmyokarditis spricht. Dementgegen scheinen B-Zellen, welche über CD40 stimuliert

wurden, einen protektiven Einfluss auf die Induktion einer EAM zu nehmen. Diese Zellen zeigen in der FACS-Analyse eine erhöhte Expression von CD25. Ob es sich hierbei um regulatorische B-Zellen handelt, welche immunregulatorische Funktionen wahrnehmen, sollte in weiteren Studien geklärt werden.

Um herauszufinden ob die transferierten Milzzellen in das Myokard einwandern, oder ob die Myokarditis durch Wechselwirkungen des Immunsystems außerhalb des Myokards bedingt ist, wurden zusätzlich Spendermäuse verwendet, welche Red Fluorescent Protein auf ihren Zellen exprimieren. RFP konnte nach Milzzelltransfer in den Wildtyp Empfängerherzen nachgewiesen werden, womit gezeigt wurde, dass die intraperitoneal applizierten Lymphozyten in das Myokard einwandern.

Das hier entwickelte Tiermodell ermöglicht es in Zukunft den Einfluss verschiedener Zelltypen und insbesondere regulatorischer B-Zellen auf die experimentelle Autoimmunmyokarditis weiter zu erforschen, um immunsupprimierende Therapieansätze zur Behandlung der Myokarditis besser beurteilen zu können.