Feifeng Jing

Dr. med.

Significance of L-plastin phosphorylation in T cells for allergic contact hypersensitivity in mice

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Yvonne Samstag

Die Anzahl der Menschen, die an Allergien leiden, nimmt weltweit zu. Die Wirkung der derzeitigen Allergiebehandlungen ist jedoch nach wie vor unbefriedigend. In dieser Dissertationsarbeit wurde das Potenzial des Einsatzes von LPL-Phosphorylierungsinhibitoren zur Behandlung der allergischen Kontaktdermatitis (ACD) untersucht. Um herauszufinden, ob eine reduzierte LPL-Phosphorylierung als Ziel für die Therapie von Kontaktallergien genutzt werden könnte, wurden Knock-In Mäuse genutzt, die T-Zell-spezifisch eine nicht-phosphorylierbare Mutante von LPL (Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}) anstatt des Wildtyp-LPL exprimieren.

Zunächst wurden die Immuneigenschaften der unbehandelten Mäuse analysiert. Der prozentuale Anteil und die absolute Anzahl der T-Zellen in der Milz von Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen waren im Vergleich zu LPL-S5A^{fl/fl}-Kontrollmäusen deutlich reduziert. Darüber hinaus war die T-Zell-Polarisation in Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen im Vergleich zu LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen beeinträchtigt. Die Gesamtzahl der Thymozyten sowie die absoluten Zahlen der CD4⁺ und CD8⁺ einzel-positiven Thymozyten waren in den naiven LPL-S5A^{fl/fl}- und Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mausgruppen ähnlich.

Anschließend wurde bei diesen Mäusen und bei den entsprechenden Kontrollmäusen (LPL-S5A^{fl/fl}) eine Kontakthypersensitivität (CHS) induziert und die Immunreaktionen verglichen. Diese Analysen zeigten, dass die Leukozyteninfiltration in den drainierenden Lymphknoten (dLN) von Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl} und LPL-S5A^{fl/fl} Mäusen in der Sensibilisierungsphase ähnlich war. Die Infiltration von $\alpha\beta$ T Zellen und die Anzahl der T Zellen, die die T Zell-Aktivierungsmarker CD25 und CD69 in den dLNs von Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen exprimieren, waren jedoch im Vergleich zu LPL-S5A^{fl/fl}-Kontrollmäusen deutlich reduziert, was darauf hindeutet, dass die

Rekrutierung und Aktivierung von T Zellen in der Sensibilisierungsphase beeinträchtigt war.

In dieser Dissertationsarbeit wurden parallel TNCB-induzierte CHS (Th1-dominant) und FITC-induzierte CHS (Th2-dominant) analysiert. In den Ohren von Mäusen, die mit TNCB behandelt wurden, gab es in der Challenging Phase keinen signifikanten Unterschied in der Ohrschwellung und der Leukozytenrekrutierung zwischen den Gruppen Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl} und LPL-S5A^{fl/fl}. Im Gegensatz dazu wurde bei Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen nach FITC-Behandlung gegenüber den gleichermaßen behandelten LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen eine signifikante Zunahme der Ohrschwellung und der Gesamtzahl der Ohrzellen beobachtet. Im Vergleich zu LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen war die Anzahl der Leukozyten in den Ohren von Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen 24 Stunden nach der FITC-Behandlung signifikant erhöht, einschließlich T-Zellen, Neutrophile, aber nicht B-Zellen und NK-Zellen. CD4⁺ T-Zellen waren in den Ohren von Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen 24 Stunden nach der FITC-Behandlung im Vergleich zu LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen signifikant erhöht, jedoch nicht zu anderen Zeitpunkten. Bei $\gamma\delta$ T-Zellen und CD8⁺ T-Zellen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mausgruppe und der LPL-S5A^{fl/fl}-Kontroll-Mausgruppe. Die Expression der Leukozyten-rekrutierenden Chemokine CCL3, CXCL2 und CXCL5 in den Ohren von Lck-Cre-LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen war im Vergleich zu LPL-S5A^{fl/fl}-Mäusen 24 Stunden nach der FITC Challenge signifikant erhöht. Daraus lässt sich schließen, dass der deutliche Anstieg der Leukozyten und der Chemokine CCL3, CXCL2 und CXCL5 für die verstärkte Schwellung der Ohren bei FITC induzierter CHS verantwortlich sein könnte.

Die Hemmung der LPL-Phosphorylierung erscheint somit nicht als vielversprechende Behandlung für Kontaktallergien. Vieles deutet jedoch darauf hin, dass die Hemmung der LPL-Phosphorylierung bei anderen (entzündlichen) Krankheiten neue Perspektiven für die Immunmodulation eröffnen könnte. Diese Möglichkeiten sollten weiter erforscht werden.