

Shiying Jin

Dr. med.

Analysis of the tissue distribution and functions of DEC205 by neutrophils in mice

Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer.nat. Karsten Mahnke

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die Verteilung der Expression von DEC205 (syn. CD205 oder LY75) auf neutrophilen Granulozyten mit Hilfe von DEC205-/Mäusen untersucht. DEC205 kann auf neutrophilen Granulozyten in einer Vielzahl von Organen nachgewiesen werden. Die relativ höchste DEC205-Expression auf neutrophilen Granulozyten findet sich im Knochenmark, gefolgt von Blut, LNs, Milz und Lunge. Im Vergleich zu dendritischen Zellen (DCs), die konventionell als hoch DEC205-positiv angesehen werden, exprimieren neutrophile Granulozyten in der Milz DEC205 auf einem viel niedrigeren Niveau. Die DEC205 Expression während der Reifung von neutrophilen Granulozyten wurde ebenfalls analysiert. Auf einem neutrophilen Granulozyten Vorläufer, der als preNeu bekannt ist, wurde DEC205 bereits nachgewiesen, wobei seine Expression mit der Reifung der neutrophilen Granulozyten leicht abnimmt. In zwei Entzündungsmodellen mit Mäusen habe ich nachgewiesen, dass rekrutierte neutrophile Granulozyten im entzündeten Gewebe vollständig aktiviert sind und damit einhergehend die Expression von DEC205 herunterregulieren. Das wurde des Weiteren auch durch in-vitro-Untersuchungen mit fMLP- und PMA-induzierten neutrophilen Granulozyten bestätigt. Auch hier induzierte die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten die Herunterregulation der DEC205 Expression. In der Folge stellte sich die Frage nach der funktionellen Bedeutung der DEC205 Expression auf neutrophilen Granulozyten während einer Entzündung. Um dieser Frage nachzugehen, wurden vergleichende Analysen zwischen WT neutrophilen Granulozyten und DEC205-/ neutrophilen Granulozyten hinsichtlich verschiedener funktioneller Parameter durchgeführt, darunter die ROS-Produktion, die phagozytische Fähigkeit, die Langlebigkeit und die Antigenpräsentationsfähigkeit. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Im Thioglycollat-induzierten Peritonitis-Modell beobachtete ich nach 2 Stunden bei DEC205-/ Mäusen eine signifikante Verringerung der neutrophilen Granulozyten-Rekrutierung in den Blutkreislauf. Nach weiteren 2 Stunden war dann auch eine verminderte Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in der Peritonealhöhle in DEC205-/ Mäusen festzustellen. Die anschließenden Transwell-Experimente mit auf neutrophile Granulozyten wirkenden Chemokinen bestätigten ferner, dass weniger DEC205-/ neutrophile Granulozyten im Vergleich zu WT neutrophilen Granulozyten durch die Transwells migrierten. Zusammenfassend deuten die Daten darauf hin, dass DEC205 von neutrophilen Granulozyten exprimiert wird und in Prozessen der Migration von neutrophilen Granulozyten in periphere Gewebe beteiligt sein könnte.