

Alexander Oskar Ewald Kress
Dr. med.

Modulation C5a-induzierter Effekte auf Neutrophile Granulozyten durch Entzündungsmediatoren - Ein Beitrag zum Verständnis der akuten Entzündungsreaktion

Geboren am 21.12.1968 in Frankfurt/M.
Reifeprüfung am 13.06.1988 in Bensheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS1990 bis SS1996
Physikum am 13.03.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg
Staatsexamen am 14.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. vet. M. Kirschfink

Mit der Fähigkeit zur akuten Entzündungsreaktion verfügt der menschliche Organismus über ein vielseitiges Abwehrsystem zur Bekämpfung verschiedener Noxen. Zelluläre und humorale Bestandteile des Immunsystems sind gleichermaßen am Entzündungsgeschehen beteiligt. Wichtigste Zelle im akuten Entzündungsherd ist der Neutrophile Granulozyt.

Komplementaktivierungsprodukte, insbesondere das Anaphylatoxin C5a, zählen zu den potentesten Entzündungsmediatoren. Für die akute Abwehrleistung ist hierbei seine sofortige und permanente Verfügbarkeit entscheidend.

Auch die am Gefäßendothel haftenden Neutrophilen Granulozyten können, nach Aktivierung und Migration zum Entzündungsherd, sofort ihre Abwehrleistung (Degranulation, Freisetzung von Sauerstoffradikalen) entfalten.

Gleichzeitig nehmen jedoch eine Vielzahl weiterer, v.a. aus Leukozyten freigesetzter Entzündungsmediatoren Einfluß auf die Zellen.

Die vorliegende Arbeit ging der Frage nach, ob C5a-induzierte Effektorfunktionen durch andere bekannte Mediatoren der Entzündungsantwort moduliert werden können. Gleichzeitig versucht sie die Frage zu beantworten, welche molekularen Mechanismen eine Modulation der C5a-induzierten Effektorfunktionen zugrunde liegen.

C5a, FMLP, LTB₄ und IL-8 induzierten eine Chemotaxis, während TNF α und GM-CSF sogar die Spontanbeweglichkeit (Random Movement) der Zellen hemmten.

So wurde die C5a-induzierte Chemotaxis durch TNF α , GM-CSF, C5a in geringerem Maß auch durch IL-8 gehemmt.

Keiner der von uns getesteten Entzündungsmediatoren steigerte die C5a-induzierte Chemotaxis. Bei anderen Entzündungsmediatoren konnten wir keinen Einfluß auf die C5a-induzierte Chemotaxis nachweisen.

Eine direkte Elastasefreisetzung induzierten C5a, FMLP, IL-8, LTB₄ und PAF. Während TNF α und GM-CSF selbst nicht in der Lage waren eine Elastasefreisetzung zu induzieren, steigerten sie die C5a-induzierte Elastasefreisetzung jedoch erheblich.

Dagegen hemmten IL-8, FMLP und C5a selbst die C5a-vermittelte Degranulation. Die Untersuchung membrangebundener Effektorfunktionen wie Degranulation und Sauerstoffradikalfreisetzung, führten weitgehend zu identischen Versuchsergebnissen. C5a, FMLP, LTB₄ und PAF vermitteln direkt eine Freisetzung von Sauerstoffradikalen.

TNF α und GM-CSF induzierten eine nur minimale Sauerstoffradikalfreisetzung, steigerten jedoch die C5a-induzierte Sauerstoffradikalfreisetzung erheblich. Auch IL-8 konnte, wenn auch in geringem Ausmaß, die C5a-induzierte Sauerstoffradikalfreisetzung steigern.

Zusammenfassend lassen sich die Versuchsergebnisse so interpretieren, daß TNF α und GM-CSF eine Veränderung der C5a-vermittelten Effektorfunktionen von primär migratorischer hin zu primär zytotoxischer Aktivität bewirken.

Die vorliegende Arbeit geht erstmals auf die molekularen Mechanismen der TNF α - und GM-CSF-vermittelten Hemmung der C5a-induzierten Chemotaxis ein.

Die durch die beiden Zytokine induzierte Hemmung der C5a-induzierten Zellwanderung geht mit einer 50-60%igen Verminderung des C5a-Rezeptorbestandes auf der Neutrophilenoberfläche (von 104.000 auf 40.000 bzw. 50.000 C5a Rezeptoren) bei gleichbleibender Bindungsaffinität ($k_d=1-2nM$) einher. Daneben vermitteln beide Zytokine eine Hochregulation des Adhäsionsmoleküls CD11b/CD18 und damit einen verbesserten Kontakt der Zelle mit der extrazellulären Matrix. Die Veränderung der Zellmorphologie der C5a-aktivierten Zellen unter dem Einfluß beider Zytokine im Sinne einer Verbreiterung des perinukleären Saumes mit Ausbidung von Pseudopodien lassen sich gut mit dem beobachteten Effekt eines Umschaltens von Migration auf lokale Abwehr in Einklang bringen.

Insgesamt erlauben die aus dieser Arbeit hervorgegangenen Versuchsergebnisse, eine grobe Skizze der Steuerung und des Ablaufes des akuten Entzündungsgeschehens zu entwerfen.

Weitere Untersuchungen müssen nun klären, über welche Mechanismen TNF α und GM-CSF eine Verminderung des C5a-Rezeptorbestandes, eine Hochregulation des Adhäsionsmoleküles CD11b/CD18 und die Veränderung des Zytoskelettes bewirken.

Auch der molekulare Mechanismus, der der Potenzierung der TNF α - und GM-CSF-induzierten Sauerstoffradikalfreisetzung C5a-aktivierter Zellen zugrunde liegt, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.