

Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Modulation und Migration der Langerhans Zellen in vitro und in vivo

Ortner, Ulrike

1994

VII. Zusammenfassung

[urn:nbn:at:at-ubi:2-12523](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:at:at-ubi:2-12523)

VII. ZUSAMENFASSUNG

Hintergrund. Dendritische Zellen (DZ) sind hochspezialisiert zur Einleitung primärer Immunantworten im Organismus. In der hochgradigen Ausprägung dieser Eigenschaft unterscheiden sie sich von anderen Arten von antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen oder B Lymphozyten. Zellzüchtungsexperimente und Zytokinrezeptoranalysen zeigen, daß DZ ein eigenständiges Zellsystem darstellen, welches sich distinkt von den mononukleären Phagozyten unterscheidet, aber mit diesen Zellen, sowie den Granulozyten eine gemeinsame, myeloide Progenitorzelle teilt. DZ erfüllen ihre Funktion in vivo in drei zeitlich voneinander abgegrenzten Abschnitten. (1) *Überwachungsfunktion:* In vielen nicht lymphatischen Geweben liegen DZ in einem *unreifen* Zustand vor (Gewebs-DZ), in dem sie native Proteinantigene sehr effizient in immunogene Peptid/MHC Komplexe prozessieren können. (2) *Migrationsfunktion:* Mit diesen Komplexen beladen, wandern die DZ zu den regionären lymphatischen Organen. (3) *Adjuvansfunktion:* Dort angelangt haben sie sich zu *reifen* DZ (lymphoiden DZ) umgewandelt, die große Mengen an MHC-, Adhäsions-, und kostimulatorischen Molekülen exprimieren und ruhende T Lymphozyten wirkungsvoll mit den Peptid/MHC Komplexen, die sie in den nicht-lymphatischen Geweben generiert haben, aktivieren können. Dieses Konzept wurde in erster Linie anhand von Langerhanszellen (LZ), den DZ der Epidermis, erarbeitet.

Fragestellung/Methodik. Diese Dissertation stellt eine Studie zur Wanderungsfunktion von DZ im Maussystem dar. Dazu wurde ein Organkultursystem für murine Haut (Ohrhälften) adaptiert und verbessert und damit Fragen zum Mechanismus der Migration gestellt. Primär interessierte, welches Zytokin oder welche Kombination aus Zytokinen die Emigration der kutanen DZ auslöst. Zellulär-immunologische und immunhistochemische Methoden wurden eingesetzt. Im Prinzip wurde versucht, die Migration der DZ in der Organkultur durch Zugabe von Zytokinen (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , GM-CSF) zu fördern bzw. durch Zugabe von Anti-Zytokin/Zytokinrezeptor Reagenzien (neutralisierende Antikörper, IL-1 Rezeptor-Antagonist, löslicher TNF-Rezeptor) zu hemmen.

Ergebnisse. Morphologische, immunhistochemische und funktionelle Analysen der kultivierten Haut (Epidermis und Dermis), sowie der während der Kultur ins Kulturmedium ausgewanderten Zellen zeigten, daß (1) die kutanen DZ 2-3 Tage benötigen, um völlig gereift zu sein (oxidative Mitogenese, Expression des Reifungsmarkers 2A1); daß (2) die strangförmigen dermalen Ansammlungen ("cords") von in den "cords" befindlichen DZ

typische Reifungsmarker (mAk 2A1) exprimiere, (3) die Auswanderungsrate der DZ und deren funktionelle Eigenschaften (Prozessierfähigkeit für native Proteinantigene und Stimulationsfähigkeit für ruhende T Lymphozyten) durch Zugabe des Neuropeptids *Sekretoneurin* nicht verändert wurden.

Die Experimente zum Mechanismus der Migration zeigten, daß (1) die Zugabe von Zytokinen zur Organkultur keine Wirkung hat, daß aber (2) in einem veränderten Organkultursystem, wo die endogene Zytokinproduktion der Zellen im kultivierten Hautstück vermindert ist, mit allen getesteten Zytokinen eine Steigerung der Auswanderung zu erzielen war. (3) In einer Kombination aus intradermaler Verabreichung der Zytokine und anschließender Organkultur erwies sich *IL-1 β* als fördernd für die Auswanderung. (4) Mit Ausnahme eines *anti-IL-1 β* Antikörpers konnte keines der anti-Zytokin Reagenzien die Migration der DZ aus der Haut ins Kulturmedium hemmen. (5) Die immunhistochemische Untersuchung der Epidermis nach intradermaler Zytokininjektion zeigte eine Abnahme der LZ in situ nach *IL-1 β* und *TNF- α* , obwohl bei letzterem Zytokin keine Zunahme der ins Medium ausgewanderten DZ festzustellen war.

Schlußfolgerungen. Durch die experimentellen Manipulationen (Abschneiden der Ohren) zur Herstellung der Organkultur wird ein Migrationsstimulus gesetzt, der durch exogene Zugabe von Zytokinen nicht mehr verändert werden kann. Ebenso schwer kann dieser initiale Stimulus durch im Nachhinein der Kultur zugefügte blockierende Reagenzien beeinflusst werden. Zwei experimentelle Wege werden hier aufgezeigt, wie dieses Problem vermindert werden kann. Erstens kann durch eine 20-40 stündige Lagerungsperiode vor dem Ansetzen der Organkultur der initiale Stimulus abklingen und Zytokinzugabe zeigt daher Wirkung. Zweitens kann durch intradermale Applikation und anschließende Organkultur die Wirkung der Reagenzien verbessert werden. Weiters kann aus den Daten dieser Arbeit geschlossen werden, daß *IL-1 β* und wahrscheinlich auch *TNF- α* entscheidende Zytokine im Mechanismus der DZ Migration sind.