

Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Regulation der Migration von murinen kutanen dendritischen Zellen durch bakteriell und Kontaktallergeninduzierte Zytokine

Stoitzner, Patrizia

1997

E. Zusammenfassung

[urn:nbn:at:at-ubi:2-12558](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:at:at-ubi:2-12558)

E. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Emigration von kutanen dendritischen Zellen untersucht. Der Einfluß von verschiedenen Zytokinen wurde mit dem Organkulturmодell nach Larsen getestet.

Dabei zeigte sich, daß **TNF α** in niedriger Dosis (50 U/ml) und **IL-1 β** in hoher Dosis (2800/3000 U/ml) die Migration steigern können. Hingegen wirkte die hohe Dosis **TNF α** (5000 U/ml) hemmend auf die Auswanderung der kutanen dendritischen Zellen. Diese Hemmung war aber nicht durch die Toxizität des Zytokins bedingt, sondern sehr wahrscheinlich durch eine Inhibierung der Wanderung in den Lymphbahnen der Dermis. Durch Zugabe von Antikörpern gegen **TNF α** und **IL-1 β** in die Organkultur konnte die migrationsfördernde Wirkung von 50 U/ml **TNF α** aufgehoben und die Wanderungsrate im reinen Medium durch Neutralisierung des endogenen **TNF α** und **IL-1 β** verringert werden. Die Frage, ob in einer Kaskade **TNF α** die Produktion von **IL-1 β** induzieren kann oder im umgekehrten Fall **IL-1 β** **TNF α** -Expression bewirkt, konnte nicht geklärt werden. Die Ergebnisse deuten auf eine sehr komplexe und synergistische Wechselwirkung der beiden inflammatorischen Zytokine hin.

Als Induktor einer Immunantwort wurden verschiedene Konzentrationen von Lipopolysaccharid (**LPS**) auf ihren Einfluß auf die Migration in der Organkultur getestet. Dabei zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung von **LPS**. In niedriger Konzentration (100 ng/ml) kann es die Wanderungsrate der kutanen dendritischen Zellen erhöhen, in hoher Dosis führt es wahrscheinlich durch Induktion von großen Mengen **TNF α** zu einer Inhibierung der Wanderung ähnlich wie **TNF α** 5000 U/ml. Durch Zugabe von anti-**TNF α** konnte die migrationsfördernde Wirkung von **LPS** wieder aufgehoben werden.

Das Chemokin **MIP-1 α** (40 und 70 ng/ml) zeigte in mehreren Versuchen eine leichte Steigerung der Migrationsrate. Dieser Effekt ist durch eine mögliche Rekrutierung von Vorläuferzellen aus der Dermis und/oder eine indirekte Beeinflussung der Emigration über **TNF α** und **IL-1 β** zu erklären.

Die Interleukine **IL-4** und **IL-10** führten zu keiner Veränderung der Migrationsrate bzw. eher zu einer Inhibierung der Wanderung. **IL-4** führte in der Organkultur zu einer Reifung der Zellen, was durch Ausbildung von deutlichen *veils* erkennbar war.



Bei Zugabe von anti-IL-10 kam es zu einer Reduktion der Zahl der emigrierenden Zellen.

Die Experimente mit **GM-CSF** zeigten eine leichte Erhöhung der Zahl an ausgewanderten kutanen dendritischen Zellen, wobei die Ergebnisse nicht eindeutig waren. Diese Zellzahlerhöhung ist auf eine gesteigerte Zellviabilität durch GM-CSF-Zusatz ins Medium und eine Induktion der Reifung und dadurch bewirkte Auslösung der Emigration bedingt.

In morphologischen Untersuchungen mit den zwei DC-Markern **In-1** und **2A1** konnte ein konstantes Vorkommen der invarianten Kette in kutanen dendritischen Zellen und eine Expression von 2A1 nur auf reifen Zellen nachgewiesen werden. In den *cords* der Dermis waren emigrierende MHC-Klasse-II-positive Zellen zu erkennen, die je nach Reifungsgrad In-1 oder 2A1 exprimierten. Aus dieser Beobachtung kann man schließen, daß der Reifungsprozeß der Langerhanszellen bereits in der Epidermis, beginnt, sich aber während der Wanderung zu den Lymphknoten fortsetzt.

In den **rasterelektronenmikroskopischen** Untersuchungen der Epidermis- und Dermisunterseite waren emigrierende kutane dendritische Zellen zwischen den Epithelzellen bzw. im Bindegewebsgeflecht zu sehen. Die Auswanderung wirkte diffus und nicht auf Lymphbahnen konzentriert, was für eine zusätzliche Wanderung der Zellen durch das Bindegewebe der Dermis spricht. Bei der Betrachtung der kultivierten epidermalen Zellsuspension und der epidermalen und dermalen dendritischen Zellen, die in 24 bzw. 48 Stunden aus den Hautschichten ausgewandert waren, waren kaum Unterschiede in der Ausbildung der Zytoplasmafortsätze erkennbar. Somit unterscheiden sich die *in situ* und *in vitro* gereiften kutanen dendritischen Zellen rein optisch nicht.

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, daß $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, GM-CSF und $\text{MIP-1}\alpha$ synergistisch die Emigration von kutanen dendritischen Zellen regulieren. Um genauere Aussagen über das Wechselspiel dieser Zytokine machen zu können, bedarf es jedoch noch weiterer Untersuchungen.