

Zusammenfassung

Die Rolle von B Zellen während einer Immunreaktion geht über die Produktion von Antikörpern und die Präsentation von Antigenen hinaus. Eine weitere Funktion besteht in der Regulation von Immunantworten durch das Ausschütten von Zytokinen. Beispielsweise können B Zellen durch die Sekretion von IL-10 die Schwere von Autoimmunkrankheiten und die immunologischen Abwehrmechanismen des Körpers gegen Krankheitserreger limitieren. Es konnte auf der anderen Seite allerdings auch gezeigt werden, dass IL-6 produzierende B Zellen den Krankheitsverlauf von Multipler Sklerose (MS) fördern können. Die autokrine Sekretion von IL-6 ist außerdem ein Kennzeichen von transformierten B Zellen. Für diese stellt IL-6 ein wichtiger Überlebensfaktor dar, der die Tumorentwicklung vorantreibt (1, 2).

Es gibt bisher allerdings nur wenige Hinweise darauf wie B Zellen pro- oder anti-inflammatorische Eigenschaften entwickeln. Bekannt ist, dass ein intakter Toll-Like Rezeptor (TLR) Signalweg Voraussetzung für die regulatorischen Eigenschaften von B Zellen darstellt (3), allerdings konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass B Zellen nach einer Aktivierung des Signalwegs sowohl IL-10 als auch IL-6 produzieren. Diese Arbeit sollte deshalb zu einem besseren Verständnis der Signalmechanismen beitragen, die für die Ausschüttung der beiden Zytokine verantwortlich sind, mit dem Ziel, Faktoren innerhalb dieser Signalwege zu finden, die die Fähigkeit besitzen, die Balance zwischen IL-6 und IL-10 zu verschieben. Der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Signalweg steht in Verbindung mit dem TLR Signalweg und wird durch diesen aktiviert. Ihm wurde in Zellen des angeborenen Immunsystems eine solche Funktion zugeschrieben indem gezeigt wurde, dass seine Aktivierung die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen limitiert wohingegen die anti-inflammatorische Zytokinausschüttung gefördert wurde (4-8). Im ersten Teil dieser Arbeit wurde deshalb der Einfluss dieses Signalwegs auf die Regulation der Zytokinexpression von B Zellen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass beide Zytokine von einem intakten PI3K Signalweg abhängen. Des Weiteren wurden B Zellen untersucht, in welchen der Signalweg dauerhaft aktiv ist, da sie eine konstitutiv aktive Form von Akt exprimieren (Akt^{BOE} B Zellen). Eine derartige genetische Manipulation der B Zellen hatte allerdings nicht nur Auswirkungen auf eine Aktivierung der B Zellen nach TLR Stimulation sondern bewirkte bereits eine Veränderung des gesamten Differenzierungsprogramms der Zellen und führte dazu, dass sich in Akt^{BOE} Mäusen fast ausschließlich B Zellen entwickelten, die anhand ihrer Oberflächenmoleküle als Marginal-Zonen (MZ)

B Zellen identifiziert wurden. In der Milz von Wildtypmäusen macht dieser B Zelltyp gerade einmal 3-5% der gesamten Population aus. Interessanterweise sind Zellen dieses Subtyps jedoch die effektivsten Zytokinproduzenten nach Stimulation. Damit übereinstimmend produzierten Akt^{BOE} B Zellen im Vergleich zu Wildtyp B Zellen tatsächlich größere Mengen beider Zytokine nach TLR Stimulation, ein direkter Vergleich von Akt^{BOE} B Zellen und Wildtyp MZ B Zellen konnte jedoch zeigen, dass die Frequenz von IL-10 Produzenten innerhalb der transgenen B Zellen deutlich niedriger war und auch ihre IL-10 Sekretion war geringer. Im Gegenzug produzierten sie mehr IL-6. Demnach kann dem PI3K Signalweg in B Zellen keine anti-inflammatorische Rolle zugeschrieben werden, statt dessen ist er maßgeblich an der Sekretion von beiden Zytokinen beteiligt und reguliert bestimmte Aspekte der Entwicklung von MZ B Zellen. Diese Arbeit liefert weiterhin Hinweise darauf, dass das ribosomale Protein S6 (rpS6), welches als Zielprotein der S6 Kinase (S6K), und damit dem mTOR Signalweg, bekannt ist auch direkt von Akt aktiviert werden kann und auf diese Weise an der Entwicklung oder dem Erhalt von MZ B Zellen beteiligt ist.

Im zweiten Teil dieser Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass metabolischer Stress die Expression von IL-6 in B Zellen auszulösen vermag. Stress im endoplasmatischen Retikulum (ER) oder der Entzug von Aminosäuren unterdrückt die Sekretion von IL-10 in TLR-stimulierten B Zellen, verstärkt jedoch die Ausschüttung von pro-inflammatorischem IL-6 auf synergistische Weise. Der Transkriptionsfaktor Activating Transkription Factor 4 (ATF4) könnte mit dieser Stress-vermittelten IL-6 Expression in Zusammenhang gebracht werden. Diese Entdeckung zeigt einen bisher unbekanntem Mechanismus auf, der beispielsweise zur pro-inflammatorischen Zytokinexpression während chronischen Entzündungsreaktionen beitragen könnte, welche eine bekannte Quelle von Stress für Immunzellen darstellen. Interessanterweise konnte eine verstärkte IL-6 Produktion nicht nur in B Zellen sondern auch in Plasmazellen induziert werden die normalerweise die Fähigkeit IL-6 zu produzieren im Laufe ihrer Entwicklung verlieren. Dies könnte eine bisher unbekannt Verbindung zwischen der autokrinen IL-6 Sekretion von Myeloma Krebszellen aufzeigen, welche zum Überleben der Krebszellen und der Tumorentwicklung beiträgt.

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die IL-6 Expression von Zellen im ZNS von Mäusen während des Krankheitsverlaufs von Experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE) untersucht, dem am häufigsten verwendeten Mausmodell für MS. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Astrozyten zu den Zellen gehören, deren IL-6 Expression im Laufe der Krankheit deutlich ansteigt. Die genaue Bedeutung von Astrozyten während einer Entzündungsreaktion im ZNS ist

bisher noch unklar, da phänotypische Marker, die eine klare Unterscheidung dieses funktionell sehr heterogenen Zelltyps ermöglichen würden bisher fehlen. In dieser Arbeit durchgeführte Genexpressionsanalysen konnten zeigen, dass *Il-6* eine starke Korrelation mit *Gfap* aufweist, was darauf hindeuten könnte, dass IL-6 als Marker dienen könnte um Subpopulationen von Astrozyten identifizieren zu können, die bestimmte pathogene oder regenerative Fähigkeiten innehaben. Zusätzlich dazu konnte beobachtet werden, dass *Il-6* ein ähnliches Expressionsmuster wie die aktive Form des ER Stress Transkriptionsfaktors X-Box Binding Protein 1 (*Xbp1sp*) aufweist, was darauf hindeuten könnte, dass der ER Stress Signalweg mit der Expression von *Il-6* in Zusammenhang steht.