

ZUSAMMENFASSUNG

Zervixkarzinomzellen produzieren grosse Mengen an Interleukin-6 (IL-6). Durch Verlust ihres IL-6 Rezeptors fehlt ihnen jedoch eine autokrine Antwort auf dieses Zytokin. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß IL-6 nicht nur als pro-inflammatorisches Zytokin fungiert, sondern auch immunsuppressive Eigenschaften besitzt. So beeinflusst IL-6 beispielsweise die Differenzierung Dendritischer Zellen. Es wurde daher vermutet, dass IL-6 die Funktion Antigen präsentierender Zellen in einem Tumor verändern könnte. Nachdem nicht bekannt ist, welche Faktoren in einem Tumor zur Reifung Dendritischer Zellen führen, wurde ein "Toll like"-Rezeptor-Signal (LPS) mit einem T-Zell Signal (CD40 Ligand) verglichen, um in einem in vitro Modell den Einfluss von IL-6 auf die Biologie Dendritischer Zellen zu studieren.

Dendritischen Zellen wurden aus Monozyten differenziert. IL-6 unterdrückte die Expression des Chemokin-Rezeptors CCR7 und die Migration zu seinen Liganden SLC und ELC stark, wenn die Zellen mit LPS gereift wurden. Dieser Rezeptor wird in vivo während der Reifung Dendritischer Zellen induziert und hat eine zentrale Rolle bei deren Wanderung von der Peripherie ins lymphatische Gewebe. CD40 Ligand-gereifte Dendritische Zellen waren dagegen nicht beeinträchtigt. Trotz der geringen CCR7 Expression im Falle von LPS, waren die Zellen an Hand ihrer erhöhten Expression der "Reifungs-assoziierten" Marker DC-LAMP, MHC Klasse II und CD86, unveränderter CD80 und CD40 und mittelmäßiger bis hoher CD83 Expression als gereift zu beurteilen. Intrazellulär unterdrückte IL-6 in diesen Zellen die Bindeaktivität des Transkriptionsfaktors NF- κ B, der wichtig ist für die CCR7 Expression. Im Gegensatz hierzu führte IL-6 nicht zur Verminderung, sondern Verstärkung der LPS-vermittelten Aktivierung der Mitogen-aktivierten Protein Kinase p38. Dies könnte wiederum für die erhöhte Expression der anderen untersuchten Reifungsmarker verantwortlich sein. Mit Hilfe von Neutralisations-Experimenten konnte herausgearbeitet werden, dass autokrin produziertes IL-10 in die IL-6-vermittelte Suppression des CCR7 involviert ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass IL-6 zu einer starken Unterdrückung der Produktion des Th1 Zytokins IL-12 führt, selbst wenn es sehr spät zu bereits differenzierten Dendritischen Zellen gegeben wurde. Sowohl das Th1 Zytokin Interferon- γ , als auch das Zytokin IL-4, konnten den IL-6 Effekt nicht aufheben. In weiteren Experimenten wurde u.a. eine Beteiligung der bekannten IL-12 inhibierenden Moleküle IL-10, des Monozyten-anziehenden Proteins-1, sowie des TNF-Rezeptor assoziierten Faktors 6 und intrazellulärer Kinasen untersucht. Eine Korrelation der IL-6-induzierten Veränderungen konnte soweit jedoch nur zur Blockade der NF- κ B Bindeaktivität hergestellt werden. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit zwei neue Mechanismen auf, wie IL-6 zur Funktionsbeeinträchtigung Dendritischer Zellen führen könnte und damit zum Versagen der Immunkontrolle in IL-6 produzierenden Tumoren.