

Die Inflammasom Aktivierung in phagozytierenden Makrophagen reguliert die systemische Immunantwort und den Schweregrad in der akuten Pankreatitis.

Sendler M.¹, van den Brandt C.¹, Weiss F.U.¹, Golchert J.², Homuth G.², Bossaller L.¹, Lerch M.M.¹, Mayerle J.^{1,3}

¹Department of Medicine A, University Medicine, Ernst-Moritz-Arndt-University Greifswald, Greifswald, Germany

²Interfaculty Institutes for Genetics and Functional Genomics, University Medicine, Ernst-Moritz-Arndt-University Greifswald, Greifswald, Germany

³Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der LMU München-Grosshadern, München, Germany

Einleitung:

Der Schweregrad und die damit verbundene Mortalitätsrate der akuten Pankreatitis werden durch die systemische Immunantwort bestimmt. Die Aktivierung des Inflammasom Komplexes in Makrophagen über damage-associated-molecular-patterns (DAMPs) spielt dafür eine entscheidende Rolle.

Ziel:

Die Untersuchung der Rolle des NLRP3-Inflammasoms in Makrophagen im Verlauf der akuten Pankreatitis im Tiermodell und in isolierten Makrophagen.

Material und Methoden:

Die akute Pankreatitis wurde in NLRP3-/- Mäusen über stündliche Caerulein Injektionen (50µg/kg Körpergewicht) oder über eine partielle Gangligatur mit anschließender Caerulein Stimulation induziert. Eine Inhibition des NLRP3 Inflammasoms wurde durch die i.p. Applikation des Inhibitors MCC950 erreicht. Der Schweregrad der Pankreatitis wurde über die Serum Amylase und Lipase als auch die Histologie des Pankreas bestimmt. Die systemische Inflammation wurde anhand der MPO in der Lunge als auch durch die Bestimmung der Milz Zell Populationen mittels FACS Analysen bestimmt. Isolierten Makrophagen ko-inkubiert mit Azinuszellen wurde mittel Transcriptomanalyse eine Signalweganalyse der Makrophagen durchgeführt.

Ergebnisse:

Makrophagen phagozytieren *in vivo* als auch *in vitro* nekrotische Azinuszellen, dies führt zu einer Aktivierung der Makrophagen hin zu einem pro-inflammatorischen M1 Phänotyp. Auch der Inflammasom Komplex wird dabei aktiviert und induziert die Sekretion von reifen IL1β und IL18. Die genetische Deletion von NLRP3 als auch die Inhibition durch MCC950 führen zu einem verminderten Schweregrad und einer geringeren systemischen Inflammationsreaktion. Auch die Aktivierung der adaptiven Immunantwort, gemessen anhand der T-Zell Aktivierung in der Milz, ist reduziert in den NLRP3 deletierten Tieren.

Schlussfolgerung:

Die Aktivierung des Inflammasome Komplexes in Makrophagen induziert die systemische Hyperinflammation im Verlauf der Pankreatitis. Die Makrophagen stellen dabei ein direktes Bindeglied zwischen dem lokalen Pankreasschaden und der Aktivierung der T-Zellen dar. Eine therapeutische Inhibition des Inflammasom Komplexes reduziert den systemischen als auch den lokalen Schaden und stellt somit eine neu Behandlungsstrategie für eine akute Pankreatitis dar.