

Zusammenfassung

Gewebereparatur erfordert die zeitlich und räumlich koordinierte Zusammenarbeit von inflammatorischen und Gewebe-spezifischen Zellen. Unsere Gruppe und andere konnten kürzlich zeigen, dass die Störung dieser Interaktionen zu eingeschränkter Heilung führt. Infiltrierende Immunzellen der Monozyten-/Makrophagen-Linie und Mastzellen erkennen die Veränderungen im Mikromilieu des verletzten Gewebes und induzieren daraufhin die Reparatur. Die molekularen Mechanismen, welche die Dynamik der Immunzell-Funktionen während des Heilungsverlaufs kontrollieren, sind größtenteils unbekannt. In der vorliegenden Studie wurden die Mechanismen, wie Monozyten/Makrophagen und Mastzellen ihre funktionelle Komplexität während der einzelnen Wundheilungsstadien koordinieren, untersucht. Zum einen sollte ein besseres Verständnis der Mechanismen, welche die Rekrutierung von Blutmonozyten zum Ort des Gewebeschadens regulieren, erzielt werden. Zu diesem Zweck wurden neben dem neuen Modell einer CCR2-eGFP-Reportermaus weitere Mausmodelle etabliert und analysiert, die zur kompletten oder Zelltyp-spezifischen Inaktivierung des *CCR2*-Gens in myeloiden Zellen verwendet werden konnten. Zum anderen wurde ein neues Mausmodell zur selektiven und induzierbaren Depletion von Mastzellen entwickelt, um die Rolle der Mastzellen während der Hautregeneration zu untersuchen.

Die vorliegende Studie zeigte, dass eine mechanisch induzierte Hautverletzung zur Rekrutierung einer hohen Anzahl inflammatorischer $CCR2^+Ly6C^+$ Monozyten aus dem Blut führt und dass *CCR2*-vermittelte Signale diesen Prozess entscheidend beeinflussen. Des Weiteren waren Wundmakrophagen durch bestimmte Genexpressions-Profile gekennzeichnet und zeigten bestimmte Aktivierungszustände während der einzelnen Phasen der Wundheilung. Während inflammatorische und Angiogenese-fördernde Mediatoren ein Hauptmerkmal der frühen Wundmakrophagen waren, charakterisierten immun-suppressive Signale späte Wundmakrophagen. Während der frühen Wundheilungsphase entstanden aus $CCR2^+Ly6C^+$ Monozyten Angiogenese-fördernde Makrophagen, die essentiell zur Bildung eines vaskularisierten Granulationsgewebes und zur Induktion der Myofibroblasten-Differenzierung beitrugen. Im Gegensatz dazu hatte die genetische Deletion von Mastzellen keinen entscheidenden Einfluss auf die allgemeine Kinetik des Wundschlusses, die Ausbildung eines vaskularisierten Granulationsgewebes sowie auf die Qualität des Narbengewebes. Die Deletion von Mastzellen resultierte jedoch in einer beeinträchtigten Wundkontraktion und einer abgeschwächten Rekrutierung polymorphonukleärer Zellen während der frühen Wundheilungsphase. Im Modell der Bleomycin-induzierten Hautfibrose konnte die genetische Ablation von Mastzellen nicht die Entwicklung der Hautfibrose verhindern.

Zusammenfassend bietet die vorliegende Studie neue mechanistische Einblicke in die CCR2-vermittelte Rekrutierung von Blutmonozyten in beschädigtes Gewebe, in die Dynamik und die funktionellen Konsequenzen der Makrophagen-Plastizität während der einzelnen Reparatur-Phasen sowie in die abgestimmte Rolle des von Makrophagen produzierten VEGF-A, welches ein effektives Gewebewachstum und die Gefäßbildung im Kontext mit Gewebe-ständigen Wundzellen koordiniert. Die vorliegenden Ergebnisse könnten relevant sein für neue Monozyten-basierende Therapien, um die Gefäßbildung im Gewebe zu fördern.