

Zusammenfassung

Die Rekrutierung von Immunzellen ist Kennzeichen jeder Gewebeverletzung und ihrer Reparatur. Zur Wiederherstellung der Gewebemöostase ist ein vollständiges Abklingen der Entzündung erforderlich. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Interaktion von Immunzellen und gewebeständigen Zellen während des Heilungsprozesses sind bisher ungeklärt. Makrophagen sind Zellen des Immunsystems, die an allen Phasen der Wundheilung beteiligt sind und verschiedene Funktionen ausüben. Welche Mediatoren die Konversion von pro-inflammatorischen M1 Makrophagen in der frühen Wundheilungsphase zu anti-inflammatorischen M2 in der späten Phase (M1/M2 - Konversion) koordinieren, ist bislang nur unvollständig verstanden. Um die Funktion von Interleukin-4 und -13 (IL-4/IL-13) für die Aktivierung von Makrophagen in der kutanen Gewebereparatur zu untersuchen, wurde der Wundheilungsverlauf in myeloid zelltyp-spezifischen Interleukin-4 Rezeptor alpha (IL-4R α) defizienten Mäusen analysiert. Die Untersuchung von Wundmakrophagen zeigte ein gestörtes Gleichgewicht hinsichtlich des M1/M2-Verhältnisses, das sich in einer verlängerten M1 Phase und einer abgeschwächten M2-Aktivierung manifestierte. Die Verschiebung zum pro-inflammatorischen Makrophagenphänotyp trat in Verbindung mit einem verzögerten Wundschluss auf, sowie mit starken Hämorrhagien im Granulationsgewebe. Unerwarteterweise wurde darüber hinaus eine gestörte extrazelluläre Matrixstruktur beobachtet, welche möglicherweise Einfluss auf die Gewebestabilität nimmt. Die IL-4R α -defizienten Mäuse zeigten eine gestörte Kollagenfibrillenbildung und eine veränderte Kollagenquervernetzung. Während das Wund- und Narbengewebe der Kontrolltiere einen Anstieg der Dihydroxylysinonorleucin (DHLNL) Quervernetzung aufwies, war diese Quervernetzung in IL-4R α -defizienten Mäusen nur in sehr geringem Ausmaß detektierbar. Interessanterweise konnte Found-in-inflammatory-zone-1 (Fizz-1) in IL-4/IL-13 stimulierten Makrophagen als entscheidender Regulator der Expression von Lslyhydroxylase-2 (LH-2, *plod-2* Gen) in Fibroblasten identifiziert werden. LH-2 spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung von DHLNL-Quervernetzungen, welche typischerweise in fibrotischem Gewebe auftreten. Übereinstimmend zeigten Wundmakrophagen IL-4R α -defizienter Tiere eine verringerte Expression von Fizz-1, sowie eine verringerte Expression von LH-2 im Wundgewebe. Zusammenfassend bieten diese Ergebnisse neue mechanistische Einblicke in die Rolle von IL-4R α -vermittelter M1/M2-Konversion während der Wundheilung. Dieser Prozess ist erforderlich für eine effiziente Reparatur der Haut. Zum ersten Mal wurde gezeigt, dass der IL-4R α -Signalweg in myeloiden Zellen eine Makrophagenpopulation ausbildet, welche über sekretiertes Fizz-1 im Zusammenspiel mit Fibroblasten entscheidend für

den Aufbau eines gesunden Granulationsgewebes und der Wiederherstellung der Gewebeintegrität ist.