

4D Intravitalmikroskopie-Modell zur Untersuchung der Immunreaktion im Pankreasgewebe.

Leukozyteninfiltration stellt einen wichtigen pathophysiologischen Mechanismus bei der Immunreaktion dar, der bei den Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Pankreaskarzinom eine große Rolle spielt. Erstens führt die Leukozytenaktivierung (vor allem T-Zellaktivierung) zur Zerstörung der pankreatischen Inseln und induziert damit den Diabetes mellitus. Zweitens ist es bekannt, daß Diabetes mellitus zu einer weiteren Kaskade der Rezeptoraktivierung wie z. B. LFA-1^{-/-}, Mac-1^{-/-}, ICAM-1^{-/-} und RAGE^{-/-} führt, die die Immunantwort weitgehend verändern kann. Drittens führt die Leukozyteninfiltration beim Pankreaskarzinom zur einer antitumoralen entzündlichen Reaktion und stellt damit einen positiven Faktor bei den Pankreaskarzinom-Patienten dar.

Um differentielle Fragestellungen der Leukozytenrekrutierung zu untersuchen, haben wir ein neuartiges Modell (intravitale 4D-Zeitraffermikroskopie) entwickelt. Dieses Modell stellt eine Kombination aus mehreren Methoden dar, bei denen spezielle Techniken wie die Laser-Scanning konfokale Mikroskopie, Fluoreszenzmarkierung des Gefäßsystems, Zeitraffermikroskopie, digitale Bildverarbeitung und genetisch-modifizierte Mäuse zum Einsatz kommen. Dieses Modell erlaubt uns direkt zu visualisieren und quantitativ zu analysieren, wie die Zellen des Immunsystems in und aus den Blutgefäßen auswandern und wie sie ihre immunologische Funktion im Gewebe entfalten. Diese Technologie wurde bereits bei der Untersuchung der Leukozyteneinwanderung aus dem Blut ins Gewebe (sogenannte Leukozytenrekrutierung) im normalen Pankreas und im Pankreaskarzinom evaluiert (s. Abb.). Außerdem konnten wir mit Hilfe dieser Technik die T-Zell-Rekrutierung bei der Immunreaktion gegen Langerhans'schen Inseln nach intrahepatischer Inseltransplantation darstellen. Die Ergebnisse beschreiben zum ersten Mal die Adhäsionskaskade bei der intrapancreatischen Leukozytenrekrutierung und haben eine wichtige Bedeutung für das bessere Verständnis dafür, wie die Immunantwort beim Diabetes mellitus und beim Pankreaskarzinom induziert werden könnte.

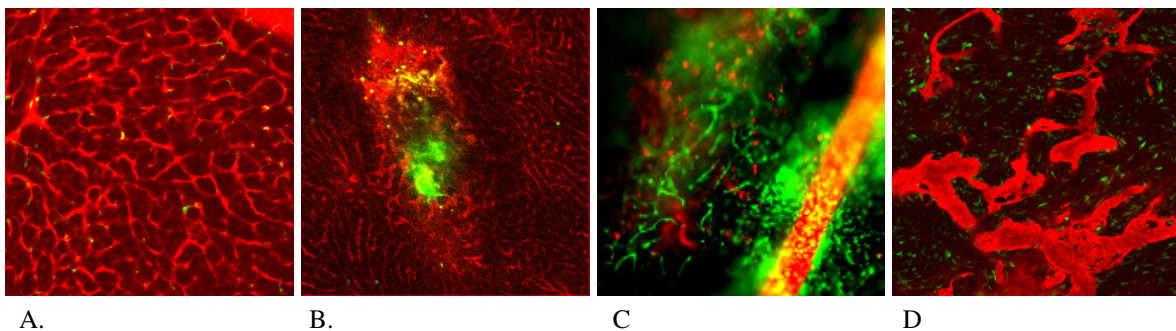


Abbildung: Repräsentative Darstellung der 4D- Intravitalmikroskopie: das Gefäßsystems wird in rot (durch TRITC-Albumin-Markierung) und Leukozyten in grün (durch EGFP-Expression) markiert. A: Gesundes Pankreas: dichtes Kapillarenetz, fast keine infiltrierenden Leukozyten sind zu sehen; B. Immunreaktion gegen eine intrahepatisch-transplantierte pankreatische Insel; B: Leukozytenaktivierung im Pankreas bei einer Entzündung; D: aberrante (stark-veränderte) Gefäßarchitektur und Induktion der Immunantwort im Pankreas-karzinom, mittelstarke Leukozyteninfiltration des Tumors.