

Acetylcholine-Synthesizing T Cells relay neural signals in a vagus nerve circuit

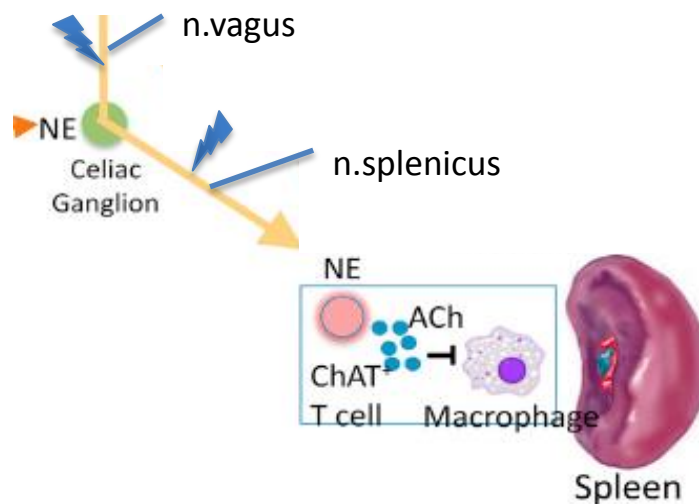
Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, Tusche MW, Pavlov VA, Andersson U, Chavan S, Mak TW, Tracey KJ.

Science Vol. 334, Oktober 2011

Einleitung

Eine unkontrollierte exzessive Ausschüttung von TNF (tumor necrosis factor) verursacht eine hohe Morbidität und Mortalität in diversen humanrelevanten Krankheiten (z.B. Endotoxinämie, Sepsis oder M. Crohn). Bereits seit 2003 war bekannt dass das Nervensystem via den N.vagus die TNF-alpha Ausschüttung der Makrophagen und konsekutiv eine systemische Entzündungsantwort schnell und signifikant dämpfen kann (Wang H et al Nature 2003). Verschiedenste andere cholinerge Agonisten können ebenfalls signifikant die Cytokinproduktion in der Milz vermindern. Die vorgestellte Arbeit vervollständigt den postulierte Signalkaskade, da die Nervenfasernenden des N.vagus nicht die Enzym-Maschinerie besitzen Acetylcholin zu generieren und ausschliesslich adrenerge Signale mit Ausschüttung von Norepinephrin generieren können.

In dieser eleganten Arbeit konnten die Autoren zeigen dass Acetylcholin produzierende Memory CD4+ T-Zellen für die Übermittlung des im Nervus vagus adrenerg generierten Signals des N. vagus unabdingbar sind.



modifiziert von Deutschman and Kevin J. Tracey, Sepsis: Current Dogma and New Perspectives, Review Immunity 2014

Methodik

Mit dem Gebrauch von „nude“ Mäusen, welche keine T-Zellen besitzen, konnten sie zunächst zeigen, dass T-Zellen generell benötigt werden die in der Einleitung verminderte TNF-alpha Ausschüttung nach N.vagus Reizung zu erreichen. Die TNF-alpha Ausschüttung wurde in allen Experimenten durch Verabreichung von Endotoxinen provoziert.

Mit dem Gebrauch von ChAT(BAC)-EGFP Mäusen konnten die Autoren die Acetylcholin produzierenden Zellen weiter differenzieren und Lokalisieren. Das ChAT Enzym katalysiert die Acetylcholin Synthese. Diese Mäusen haben ein grün fluoreszierendes Protein (GFP –fluorescent protein) unter der Kontrolle des Transkriptionsregulator für ChAT. Alle Zellen der Maus welche das ChAT Enzym exprimierten leuchteten also grün auf.

Resultate

Nachdem ChAT-eGFP+ T-Zellen nude Mäusen eingespritzt wurden, konnte die Signalkaskade bei fehlenden T-Zellen wiederhergestellt werden. Es konnte ebenfalls gezeigt werden dass lediglich die ChAT-eGFP+ T-Zellen (im Vergleich zu den ChAT-eGFP- T-Zellen) Acetylcholin produzieren.

Mittels siRNA (Silencing RNA) konnte die Acetylcholinproduktion der ChAT-eGFP+ unterbunden werden. Auch mit dieser Methodik konnte gezeigt werden, dass die Acetylcholinproduktion der ChAT-eGFP+ T Zellen notwendig war um eine Reduktion der TNF-alpha Ausschüttung nach Endotoxin-Injektion zu erzielen.

Diskussion

Die beschriebene Arbeit komplettiert auf logische und einfach verständliche Weise einen weiteren bislang unklaren Baustein in den immer besser verstandenen immunologischen Reflexbögen. Ebenfalls spannend zu erwähnen ist die Tatsache, dass die Autoren ChAT-eGFP+ T Zellen nicht nur in der Milz sondern z.B. auch in den Peyer'schen Plaques im Darm nachweisen konnten – und somit auch Entdeckungen von weiteren „immunologischen Reflexen“ erwartet werden können.