

5. SUMMARY

Infection and inflammation contribute to autoimmune diseases and cancer but the underlying mechanisms are still poorly understood. Here, I report that aged GM-CSF and GM-CSF/IL-3-deficient mice develop a SLE-like disorder associated with the impaired phagocytosis of apoptotic cells. Moreover, aged GM-CSF/IL-3-deficient mice develop an autoimmune diabetes. Treatment of young GM-CSF/IL-3-deficient mice with anti-CTLA4 antibodies induces diabetes in these mice within one month, indicating that regulatory T cells may be critical in the development of the disease. Since the NOD diabetes mouse shows a defective GM-CSF signaling, and impaired GM-CSF responses are known with patients with diabetes, my model suggests that cytokine regulation is, indeed, an important component in the aetiology of diabetes. Concurrent deficiency of IFN- γ attenuates the SLE and prevents diabetes, but promotes the formation of diverse hematologic and solid neoplasms on a background of a persistent severe infection and inflammation. Whereas activated B cells, in the combined absence of GM-CSF and IFN- γ , show a resistance to fas-induced apoptosis, anti-microbial or anti-inflammatory therapy prevents lymphomagenesis and solid tumor development without influencing the fas-resistance. My results contradict the theory of an IFN- γ -dependent Tumor Immune Surveillance mediated by T cells. This theory basically states that endogenously produced IFN- γ forms the basis of a Tumor Immune Surveillance System that controls the development of both chemically induced and spontaneously arising tumors in mice. If this theory would be accurate for my tumor model, tumor incidence would not to be expected to dramatically decline under anti-infectious or anti-inflammatory treatment. My findings rather indicate that tissue damage due to chronic infection and inflammation is an important contributor to carcinogenesis, and that GM-CSF and IFN- γ synergistically protect the organism from this damage.

ZUSAMMENFASSUNG

Infektionen und Entzündungsprozesse tragen zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Krebs bei. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit berichte ich, dass ältere GM-CSF- und GM-CSF/IL-3-defiziente Mäuse eine Krankheit entwickeln, die dem systemischen Lupus erythematosus ähnlich ist, und der eine verminderte Phagozytose von apoptotischen Zellen zugrunde liegt. Ältere GM-CSF/IL-3-defiziente Mäuse entwickeln zudem einen Autoimmundiabetes. Interessanterweise führt die Behandlung von jungen GM-CSF/IL-3-defizienten Tieren mit einem nichtstimulierenden anti-CTLA-4 Antikörper innerhalb eines Monats ebenfalls zur Entwicklung eines Diabetes, was vermuten lässt, dass regulatorische T Zellen an der Krankheitsentstehung wesentlich mitbeteiligt sind. Da die diabetische NOD Maus eine gestörte GM-CSF Signalübertragung aufweist und Immunzellen von Diabetespatienten eine pathologische Antwort auf Stimulation mit GM-CSF zeigen, liegt aufgrund meiner Ergebnisse die Vermutung nahe, dass der pathologischen Regulation von Zytokinen bei der Diabetesentstehung eine wichtige Rolle zukommt. Der zusätzliche Mangel an IFN- γ schwächt die Lupus-Erkrankung ab und bringt den Diabetes zum Verschwinden. GM-CSF/IFN- γ - und GM-CSF/IL-3/IFN- γ -defiziente Mäuse entwickeln jedoch eine Reihe von verschiedenen hämatologischen und soliden Tumoren. Sie tun dies auf der Basis von schwersten infektiösen und entzündlichen Prozessen. Aktivierte B Zellen in diesen Tieren zeigen eine Resistenz gegenüber Fas-induzierter Apoptose. Ueberraschenderweise vermag eine antibiotische oder entzündungshemmende Behandlung die Tumorentstehung nahezu vollständig zu verhindern, ohne dass die Fas-Resistenz beeinflusst wird. Diese Tatsache jedoch widerspricht der gängigen Theorie der T Zell-vermittelten, IFN- γ -abhängigen Tumorummunüberwachung. Diese Theorie besagt, dass endogen produziertes IFN- γ die Basis für ein Tumorummunüberwachungssystem bildet, das die Entstehung sowohl von chemisch induzierten als auch von spontanen Tumoren einschränkt. Falls diese Theorie stimmte, wäre es nicht ersichtlich, dass die antibiotische oder entzündungshemmende

Behandlung meiner IFN- γ -defizienten Mause zur nahezu vollstaendigen Verhinderung der Tumorentstehung fuehrt. Meine Ergebnisse deuten eher daraufhin, dass der Gewebeschaden, gesetzt durch Zytokinmangel-bedingte, chronische Infektionen/Entzuendungen, ein wichtiger Betrag zur Krebsentstehung leistet, und dass GM-CSF und IFN- γ in synergistischer Weise gegen diesen Schaden zu schuetzen vermoegen.