



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Charakterisierung der Genexpression des humanen ABCA1 Gens  
während des Vorgangs der Phagozytose am in vitro und ex vivo  
Modell**

Autor: Eva-Maria Schedlbauer  
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. W. Kaminski

Seit der Entdeckung der Schlüsselrolle des ABCA1 Transporters im HDL-Metabolismus 1999 konzentrierten sich die wissenschaftlichen Aktivitäten in diesem Feld vorzugsweise auf die Schwerpunkte Lipidstoffwechsel, Atheroskleroseentstehung und die biologische Funktion des ABCA1 in Makrophagen.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit hingegen lag darin, die potentielle Funktion des humanen ABCA1 Transporters bei der Regulation der Phagozytose in neutrophilen Granulozyten zu untersuchen.

Zunächst ergaben Screeningversuche mit den phagozytierenden Zellen Monozyten, Makrophagen und Granulozyten eine deutlich gesteigerte Expression von ABCA1 im Vergleich zu nicht phagozytierenden Fibroblasten – ein erster Hinweis darauf, dass dieser Transporter möglicherweise auch in Granulozyten wichtige Funktionen ausübt.

Am HL60-Modell, welches ein etabliertes Zellkulturmodell für neutrophile Granulozyten darstellt, wurde nachgewiesen, dass die Expression des in Neutrophilen stark exprimierten Transporters ABCA1 während der Differenzierung dieser Zellen ansteigt. Dieser Effekt wurde spezifisch in der Neutrophilen-Zelllinie beobachtet, nicht aber bei der Differenzierung der HL60-Zellen zu monozytoiden Zellen.

Nach Etablierung und Modifikation eines Phagozytose-Essays mit anschließender durchflusszytometrischer Untersuchung wurde sowohl im *in vitro* (differenzierte HL60-Zellen) als auch im *ex vivo* (Spendergranulozyten) Ansatz in Neutrophilen die kontrollierte Phagozytose von Fremdkörpern induziert, was zu einem transienten Anstieg der ABCA1 Genexpression führte.

Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen ABCA1-Expression in Neutrophilen und deren Phagozytoseaktivität lieferten *in vitro* Interventionsexperimente mit siRNA sowie Studien in neutrophilen Granulozyten einer Patientin mit hereditärem ABCA1-Mangel (M. Tangier). In beiden unabhängigen experimentellen Szenarien zeigte sich, dass die Inaktivierung von ABCA1 zu einer verminderten Bindungsaffinität neutrophiler Granulozyten an GFP-markierte E.coli Bakterien führt.

Daneben wurde in einer begrenzten Zahl von Patienten mit Sepsis nachgewiesen, dass Prozesse, bei denen eine Stimulation neutrophiler Granulozyten und damit eine Aktivierung ihrer Phagozytose-Maschinerie stattfindet, wie z.B. die systemische Entzündung (Sepsis), mit einer gesteigerten ABCA1-Expression einhergehen.

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit kann in Zusammenschau mit bereits publizierten Daten folgende Hypothese formuliert werden: ABCA1 nimmt eine potentiell wichtige Funktion bei der Regulation von Phagozytoseprozessen in neutrophilen Granulozyten ein. Künftige Studien werden diesen Sachverhalt näher untersuchen. Möglicherweise ergeben sich daraus innovative diagnostische Ansatzpunkte und Therapiestrategien sowie neue Möglichkeiten zur Prognoseeinschätzung bei Sepsis und systemischer Inflammation.