



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Genotypische und phänotypische Untersuchungen zur Regulation
des humanen TREM-1 Rezeptors**

Autor: Henriette Lisa Friedemann
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Neumaier

Triggering receptors expressed on myeloid cells (TREM) sind seit kurzem bekannte Rezeptoren der Immunglobulin-Superfamilie, die sowohl für die angeborene als auch für die erworbene Immunantwort eine wichtige Rolle spielen. Diese Dissertation untersucht geno- und phänotypischen Eigenschaften des TREM-1 Rezeptors. Zur Charakterisierung der regulatorischen Sequenz des humanen TREM-1 Rezeptors wurden Transkriptionsstartpunkte definiert und mittels Datenbankanalysen die Gensequenz ermittelt. Der durch Induktionsstudien mit unterschiedlich langen Promotorfragmenten definierte minimale TREM-1 Promotor umfasst einen Bereich von - 250bp proximal des Translationsstarts. Die regulatorischen Mechanismen des minimalen TREM-1 Promotors in Bezug auf die Toll-like-Rezeptoren-2, -3, -4, -5, -7/8 und -9 wurden untersucht. Die hierfür verwendeten Zellsysteme von unterschiedlichen Spezies, erbrachten sich gegenseitig bestätigende Ergebnisse. Die TLR4 und -5 Stimuli LPS und bakterielles Flagellin zeigten die stärkste Induktion von TREM-1. Die γ -IFN Vorstimulation hatte, sowohl bei Mausmakrophagen, als auch bei primären humanen Monozyten bis auf eine Ausnahme einen amplifizierenden Charakter auf die Expression von TREM-1. Nur die Stimulation von TLR3 mit poly I/C zeigte unter γ -IFN Vorstimulation eine verminderte Expression von TREM-1. Ungeklärt war zudem die Signaltransduktionskaskade, die zu einer Aktivierung der inflammatorischen Antwort über TREM-1 führte. Mutationsstudien und Kotransfektionen mit dem minimalen TREM-1 Promotor und den dominant-negativen Mutanten der Adaptermoleküle MyD88, TIRAP, TRIF und TRAM ergaben, dass die Expression des TREM-1 Rezeptors TLR-abhängig überwiegend über den MyD88-Signaltransduktionsweg reguliert wird. Der MyD88-unabhängige Signalweg, der zur Hochregulation von TREM-1 führt, ist in der vorliegenden Arbeit TLR3-abhängig für das Adaptermolekül TRIF gezeigt worden. Die Sequenz des minimalen TREM-1 Promotors enthält Transkriptionsfaktoren, die auf ihren regulatorischen Einfluss untersucht wurden. Es stellte sich heraus, dass die Transkriptionsfaktoren Oct-1, E4BP4 an der Induktion des humanen TREM-1 Promotors beteiligt sind.