

Mehtap Sirin
Dr. med.

Immunstimulation von Zellen des angeborenen Immunsystems durch bakterielle RNA

Promotionsfach: Infektiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Dalpke

Nukleinsäuren aus Viren und Bakterien sind potente Stimuli des angeborenen Immunsystems. Während für virale RNA und DNA sowie für bakterielle DNA zahlreiche Rezeptoren und deren Signalkaskaden beschrieben sind, ist über die Erkennungsprinzipien von bakterieller RNA nur wenig bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde RNA aus verschiedenen Bakterienspezies isoliert, um deren immunstimulatorische Wirkung auf verschiedenen Zellen des angeborenen Immunsystems zu untersuchen.

Auf murinen myeloiden dendritischen Zellen und HEK293-Zellen führte die Stimulation mit bakterieller RNA zu einer deutlichen Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B und im Gefolge zur proinflammatorischen Aktivierung. Im Vergleich dazu konnte auf plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) durch bakterielle RNA vor allem die Sekretion von IFN- α induziert werden. Die beobachteten Effekte konnten durch RNase-Verdau aufgehoben werden, sodass sie ursächlich auf die RNA selbst zurückgeführt werden können. Auch mögliche Kontaminanten in den RNA Präparationen, z.B. DNA, Lipopolysaccharid, Muramyldipeptid oder Diaminopimelinsäure (bakterielle Zellwandbestandteile) konnten als Stimulus ausgeschlossen werden. Für die Erkennung von bakterieller RNA war deren endosomale Aufnahme und intrazelluläre Lokalisation notwendig.

Es konnte gezeigt werden, dass in pDCs die Erkennung von bakterieller RNA in Abhängigkeit vom endosomalen Toll-like Rezeptor 7 (TLR7) erfolgte. Im Gegensatz dazu erfolgte die NF κ B-Aktivierung durch bakterielle RNA in HEK293-Zellen und myeloiden DCs (mDCs) unabhängig von den endosomalen TLRs 3, 7, 8 bzw. 9. Auch die zytosolischen Rezeptoren RIG-I und Mda-5 waren in diesen Zellen an der Erkennung bakterieller RNA nicht beteiligt. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass bakterielle RNA an der Formierung des NALP3-Inflammasoms beteiligt ist: Nach Stimulation von mDCs mit bakterieller RNA konnte im Überstand IL-1 β detektiert werden. Ob diese NALP3-Aktivierung als Signal 1 oder Signal 2 erfolgte, konnte abschließend nicht eruiert werden.

Zusätzlich wurde untersucht, ob die Erkennung von bakterieller RNA wie für die TLRs 7 und 9 beschrieben in Abhängigkeit von bestimmten Sequenzmotiven erfolgte. Für die Stimulation von pDCs konnten die Motive CUUC, UCCU und GUCC mit einer höheren IFN- α -Ausschüttung assoziiert werden. Auf mDCs hingegen waren die Motive GUGU, UGUG und CCUU besonders stimulatив.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Erkennung von bakterieller RNA zelltypspezifisch erfolgt. Während auf pDCs TLR7 für die Signalerkennung verantwortlich ist, gibt es auf mDCs einen weiteren, bisher unbekanntem Rezeptor, der nach Stimulation mit bakterieller RNA NF κ B aktiviert und zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen führt.