

Young-Seon Lee

Dr. med.

Expression von C/EBP β in der humanen intestinalen Entzündungsreaktion

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Meuer

C/EBP β ist ein Transkriptionsfaktor, der zur Familie der CCAAT-enhancer binding Proteine gehört und der an der Expression verschiedenster Proteine beteiligt ist, die im Rahmen einer Entzündungsreaktion eine gesteigerte Expression erfahren: zu diesen gehören die Zytokine IL-6, IL-8 oder auch die Oberflächenmoleküle CD14 und CD54.

Seine bedeutende Rolle in der Immunantwort zeigte sich in vorangegangenen Studien insbesondere in der Anfälligkeit für bakterielle Infektionen von C/EBP β -Knockout-Mäusen, in denen bedingt durch die Elimination von C/EBP β eine eingeschränkte bakterizide Aktivität von Makrophagen aufgezeigt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Expressionsprofil von C/EBP β in der humanen intestinalen Entzündungsreaktion *in vitro* und *in vivo* analysiert. *In vivo* Analysen zeigen eine ausgeprägte C/EBP β -Expression sowohl im Walk-Out-Entzündungsmodell als auch in Mukosapräparaten von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, wohingegen in gesunder Mukosa kein C/EBP β -Protein nachweisbar war.

Mittels Western Blot, Immunfluoreszenz und multispektraler Durchflusszytometrie wurde ferner erstmals gezeigt, dass isolierte Leukozyten des peripheren Blutes und der entzündeten Mukosa im Gegensatz zu residenten Leukozyten der Lamina propria eine starke Proteinexpression und auch erhöhte DNA-Bindungsaktivität von C/EBP β besitzen. Diese differentielle Proteinexpression zeigte sich in Western-Blot-Analysen noch deutlicher in hochreinen, myeloiden Zellpopulationen; korrelierend hierzu ergaben Analysen mittels multispektraler Durchflusszytometrie, dass >84% der Blutmonozyten (PBMO) und der inflammatorischen myeloiden Zellen der Lamina propria (WO-LPMO) C/EBP β exprimieren. Im Gegensatz dazu exprimieren nur 15% der residenten myeloiden Zellen der Lamina propria (LPMO) C/EBP β . In der RT-PCR wurde weiterhin eine erhöhte Genexpression von C/EBP β in PBMO und WO-LPMO im Vergleich zu residenten LPMO gemessen. Zudem fiel eine enge Assoziation der Expression des LPS-Rezeptors CD14 mit C/EBP β auf: über 90% der CD14-positiven Zellen aller drei untersuchten

Zellpopulationen wies eine C/EBP β -Proteinexpression auf, was auf die Beteiligung von C/EBP β in der Regulation der CD14-Expression hindeutet.

In der vorliegenden Arbeit wurde *in vitro* und *in vivo* in primären humanen Leukozyten, im Speziellen in Monozyten, bzw. myeloiden Zellen der Lamina propria, erstmals die Expression des Transkriptionsfaktors C/EBP β analysiert und aufgezeigt, dass C/EBP β im Rahmen der intestinalen Entzündungsreaktion in myeloiden Zellen der Lamina propria gesteigert exprimiert wird. Korrelierend hierzu wurde ein Anstieg der Genexpression verschiedener Targetgene von C/EBP β verzeichnet, so dass eine Beteiligung von C/EBP β in der Regulation der intestinalen Immunantwort angenommen werden kann. Weiterführende funktionelle Analysen sollten Gegenstand zukünftiger Studien werden.