

Nathalie Eu-Pin Gabriele Ng Kuet Leong  
Dr. med.

## **Regulation of *Ym1* and *Ms4a8a* in alternatively activated myeloid cells**

Fach/Einrichtung: Infektiologie/ Zentrum für Infektiologie der Universität Heidelberg  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander H. Dalpke

Atemwegsepithelzellen induzieren ein tolerogenes Mikromilieu indem sie Immunzellen in der Lunge modulieren. Mit dem Überstand von kultivierten Atemwegsepithelzellen (ECCM) stimulierte dendritische Zellen (BMDCs) ähneln alternativ aktivierten myeloischen Zellen. Diese exprimieren verstärkt IL-10, Arginase-1, *Ms4a8a* und *Ym1* und sekretieren weniger IL-12p40 und TNF $\alpha$ . IL-12p40, Arginase-1 und IL-10 werden durch PGE<sub>2</sub> reguliert, nicht aber *Ym1* und *Ms4a8a*. Die Regulation von *Ym1* und *Ms4a8a*, zwei Markergene für alternativ aktivierte myeloische Zellen, wurde vertieft untersucht.

Mittels qRT-PCR wurde deutlich, dass *Ym1* in myeloischen Zellen durch Dexamethason und IL-4 reguliert wird und dass eine Kostimulation mit beiden Stimuli *Ym1* synergistisch hochreguliert. Die Blockierung der Proteinsynthese zeigte, dass die durch Dexamethason vermittelte *Ym1* Regulation eine *de novo* Proteinsynthese benötigt. Weiterhin konnte mit *Ym1*-Promoter-Konstrukten gezeigt werden, dass die regulatorische Region zwischen -602 und -969 bp liegt und dass diese Region überlappende Glukokortikoid-Rezeptor- und STAT-6-bindestellen enthält. Dies deutet auf eine Kooperation zwischen Glukokortikoiden und IL-4/STAT-6 in der Regulation von *Ym1* hin.

Zudem wurde gezeigt, dass ECCM *Ym1* und *Ms4a8a* in BMDCs hochreguliert. Eine bioinformatische Analyse dieser BMDCs zeigte eine Überrepräsentation von Glukokortikoid-Rezeptorbindestellen in ECCM-regulierten Genen. Weiter zeigte sich, dass die Behandlung von ECCM mit Aktivkohle die ECCM-vermittelte Induktion verhindert, sodass eine Regulation durch Lipidmediatoren angenommen wurde. Diese Vermutung wird unterstützt durch die Korrelation zwischen der Induktion von *Ym1* durch ECCM und der durch Dexamethason. Kostimulation mit IL-4/IL-13 konnte die Induktion von *Ym1* weiter verstärken. IL-4 hatte jedoch einen inhibitorischen Einfluss auf *Ms4a8a* bei Stimulation mit ECCM. Die Extraktion der Lipide vom ECCM mittels Aktivkohle konnte zeigen, dass Glukokortikoide *Ms4a8a* regulieren.

Letztlich hat sich bestätigt, dass IL-4 und Glukokortikoide synergistisch *Ym1*, aber nicht *Ms4a8a*, in alternativ aktivierten myeloischen Zellen regulieren. Durch das Aufklären der Mechanismen dieser Gene können sich neue therapeutische Ansätze für verschiedene pulmonale Erkrankungen, die durch eine überschießende T<sub>H</sub>2 Antwort hervorgerufen werden, ergeben; beispielsweise Asthma bronchiale.