



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

Ein neuer variabler Monozyten / Makrophagen - Immunrezeptor

Autor: Ioanna Pechlivanidou
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie
Doktorvater: Prof. Dr. W. Kaminski

Die spezifische Antigenerkennung ist ein wesentliches Merkmal des adaptiven Immunsystems beziehungsweise der Lymphozyten. Vorarbeiten erbrachten erstmalig den Nachweis von variablen Immunrezeptoren auf Basis des T-Zell-Rezeptors (TCR) auf myeloiden Zellen (sog. TCR-like myeloiden Rezeptoren TCRL_m) des angeborenen Immunsystems: Granulozyten, Monozyten und Makrophagen. In dieser Arbeit wird *erstmalig* die Existenz eines zweiten TCR-like myeloiden Immunrezeptors in einer Subpopulation von Monozyten und Makrophagen beschrieben („TCRL_mγδ“), der dem kanonischen γ/δ-T-Zell-Rezeptor strukturmorphologisch ähnlich ist.

Der Nachweis des TCRL_mγδ wurde mittels Immunfluoreszenzfärbung, RT-PCR, Sequenzierung und Western Blot sowohl in humanen zirkulierenden Monozyten als auch in *in vitro* differenzierten Makrophagen erbracht. Die Expression des TCRL_mγδ konnte darüber hinaus ebenfalls auf monozytären murinen Zellen gezeigt werden. Die *in vitro* Versuche demonstrieren die Variabilität des Immunrezeptors durch CDR3-Spectratyping der antigenbindenden δ-Ketten nach Exposition der Makrophagen mit verschiedenen bakteriellen Erregern (Mykobakterien, grampositiven und gramnegativen Bakterien). Zusätzlich wurde das Genexpressionsverhalten, sowie die Diversität des TCRL_mγδ *ex vivo* an ausgewählten Patientenproben analysiert. Darunter Alveolarmakrophagen aus einer bronchoalveolären Lavage unter physiologischen Bedingungen, Liquor-Makrophagen bei akuter bakterieller Meningitis sowie Makrophagen aus humanen atherosklerotischen Läsionen (Arteria carotis interna).

Die Expression von individualspezifischen und restringierten Rezeptorrepertoires legt nahe, dass es sich beim TCRL_mγδ tatsächlich um einen variablen Immunrezeptor handelt, mit der Fähigkeit eine dynamische Immunantwort auf verschiedene Zytokine respektive auf verschiedene Erreger zu generieren. *Ex vivo* Versuche zeigten eine Zunahme der TCRL_mγδ exprimierenden Monozyten / Makrophagen-Subpopulation bei Entzündungsprozessen, was deren Implikation in die Pathogenese dieser Erkrankungen sehr wahrscheinlich macht.

Diese Arbeit zeigt zudem, dass Monozyten und Makrophagen in ihrem Antigenerkennungs-Arsenal Gemeinsamkeiten mit Lymphozyten aufweisen und neben ihren bekannten Funktionen, Phagozytose und Antigenpräsentation, eine weitreichendere Rolle in der adaptiven Immunität als bisher angenommen spielen.