



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchungen zur Funktionsweise von Deleted in Malignant Brain Tumors 1 in der Erkennung und Abwehr von Pathogenen

Autor: Caroline End
Institut / Klinik: Institut für Molekular- und Zellbiologie der Hochschule Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. M. Hafner

Deleted in Malignant Brain Tumors 1 (DMBT1) ist ein von mucosalen Epithelien, Drüsen und Immunzellen exprimiertes Glykoprotein der archaischen *scavenger receptor cysteine-rich* (SRCR) Familie, das als potenzieller Tumorsuppressor diskutiert wird. Als extrazelluläres Matrix-Protein vermag es Differenzierungsprozesse in Epithel- und Stammzellen zu regulieren, während es als luminal sezerniertes Protein eine breite Palette von Pathogenen wie z.B. *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und Salmonellen sowie HIV und Influenza A-Viren bindet und aggregiert. Aufgrund der pathogenbindenden Eigenschaften wird für DMBT1 eine Funktion in der Pathogenabwehr als Komponente angeborener Verteidigungsmechanismen vermutet, die nicht nur für infektiöse Erkrankungen, sondern auch für die Entstehung von infektionsbedingten Tumoren von Bedeutung sein könnte. Dennoch existiert bis dato nur ein fragmentarisches Wissen über die Pathogen-erkennungsmechanismen und Effektorfunktionen von DMBT1 in der Pathogenabwehr. Daher hatte diese Dissertation zum Ziel, die Mechanismen der Pathogenerkennung und -abwehr durch DMBT1 zu analysieren. Zur Durchführung dieser Analysen wurde das Protein DMBT1 in ausreichender Quantität und Qualität benötigt. Daher wurde zunächst ein biotechnologisches Verfahren zur Herstellung und Aufreinigung von DMBT1 realisiert.

Die Untersuchungen mit Hilfe des rekombinanten Proteins zeigten, dass DMBT1 über ein Peptidmotiv als Mustererkennungsmolekül funktioniert. Während die Interaktion des Peptidmotivs mit bakteriellen Oberflächenstrukturen die Bindung vermittelt, bedarf es für die DMBT1-induzierte bakterielle Aggregation einer weiteren Interaktion.

In Infektionsmodellen konnte demonstriert werden, dass DMBT1 nach dem Prinzip des anti-inflammatorischen Immunausschluss Infektionen *in vitro* verhindert. Des Weiteren ist DMBT1 in der Lage Verteidigungsfaktoren zur bakteriellen Oberfläche zu rekrutieren und die Komplementkaskade zu aktivieren. Demnach stellt DMBT1 ein Molekül dar, das attraktive Ansatzpunkte für eine zukünftige Wirkstoffentwicklung liefern könnte.