



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

Die Regulation der IL-17BR Expression

Autor: Sheila Kannookadan
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. S. Goerdts

Die IL-17BR mRNA in Monozyten wird durch die kombinierte Stimulation mit IL-4 und TGF- β signifikant hochreguliert. Es hat sich gezeigt, dass die Höhe der IL-17BR mRNA Expression von der TGF- β Konzentration abhängig ist. Auch die Dauer der IL-4 und TGF- β Stimulation wirkt sich auf die Höhe der IL-17BR mRNA Expression aus, wobei das Expressionsmaximum am fünften Tag nach Stimulation beobachtet werden konnte. Differenzieren sich Monozyten zu Makrophagen, kann kein Effekt von TGF- β auf die IL-17BR mRNA beobachtet werden. Dies ändert sich allerdings dann, wenn eine zusätzliche Stimulation mit Dexamethason durchgeführt wird. Mit IL-4 und Dexamethason prästimulierte Monozyten, die sich über mehrere Tage zu Makrophagen differenzieren, weisen eine deutliche Ansprechbarkeit auf TGF- β auf. Eine signifikante Expressionssteigerung kann in IL-4/Dex prästimulierten Zellen aber erst nach einer 24-stündigen TGF- β Einwirkung beobachtet werden. Diese gesteigerte Ansprechbarkeit kann darauf zurückgeführt werden, dass bei einer Stimulation mit IL-4 und Dexamethason der TGF- β RII weiterhin auf der Zelloberfläche exprimiert wird, wogegen dies bei alleiniger IL-4 Stimulation nicht der Fall ist. Eine Expressionssteigerung auf mRNA Ebene und auf der Zelloberfläche kann für Alk-5 (TGF- β RI) und den TGF- β RII allerdings nicht für Endoglin (TGF- β RIII) beobachtet werden. Dafür ist für den TGF- β RIII Betaglykan eine Expressionssteigerung auf mRNA Ebene in Osteoblasten beschrieben. Weiterhin ist die IL-17BR Promotorregion auf eine 417bp große Sequenz (-395 bis +22) beschränkt worden, indem durch Suche in der Nukleotiddatenbank die Cholindehydrogenase (CHDH) im Abstand von 395bp vom ersten Nukleotid des ersten Exons des IL-17BR als in die Gegenrichtung kodierendes Gen identifiziert worden ist. Eine ausführliche bioinformatische Analyse hat etliche Transkriptionsfaktoren für die IL-17BR Promotorsequenz aufgezeigt. Ein Transkriptionsfaktor für Smad4 ist auch gefunden worden, allerdings liegt diese Bindungsstelle zwischen den Nukleotiden -560 und -568, also noch vor der als IL-17BR Promotorregion identifizierten Sequenz. Eine gesteigerte Promotoraktivität in Abhängigkeit von TGF- β konnte auch nicht detektiert werden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass in vivo bei einem konstanten Dexamethasonspiegel Makrophagen nicht die Fähigkeit verlieren auf TGF- β zu reagieren, wobei TGF- β selbst keine direkte Wirkung auf den IL-17BR auf genomischer Ebene besitzt.