



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

**Analyse eines durch TGF- β ausgelösten Expressionsprogramms in
humanen Makrophagen**

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

Alternativ aktivierte Makrophagen (M2) haben eine Schlüsselrolle bei der Initiation und Regulation antiinflammatorischer Prozesse sowie in der Umschaltung von einer Th1 zu einer Th2-Antwort und in der Induktion von Heilungsprozessen. Sie werden durch Th2-Zytokine und Glukokortikoide induziert und könnten durch TGF- β moduliert werden. TGF- β ist ein Zytokin, das an Entzündungsvorgängen, der Krebsentstehung und der Arteriosklerose beteiligt ist. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass IL17RB durch TGF- β 1 in durch IL-4 stimulierten Monozyten hochreguliert wird. Obwohl die Wirkung von TGF- β auf ausgereifte Makrophagen immer noch kontrovers diskutiert wird, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass TGF- β zu einer fünffachen Hochregulierung von IL17RB mRNA in M2_{IL-4/Dex} führt. Eine signifikante Hochregulierung in M2_{IL-4} konnte nicht nachgewiesen werden. Zudem induziert TGF- β ein Genexpressionsprogramm von 111 Genen in M2_{IL-4/Dex}, aber nicht in M2_{IL-4}. Diese Gene stammen aus verschiedenen Gruppen: Gene die an der Transkription beteiligt sind, Immunantwort-Modulatoren, Gene, die eine wichtige Rolle bei der Lipidbindung, dem -transport und der -verarbeitung inne haben, Zelladhäsionsmoleküle und Gene, die an der Signalverarbeitung von TGF- β und BMP beteiligt sind. Viele dieser Gene, die durch TGF- β in M2_{IL-4/Dex} reguliert werden, stehen in Zusammenhang mit der Ausbildung arteriosklerotischer Läsionen. Inwieweit TGF- β dabei eher eine schützende oder eine fördernde Funktion einnimmt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Die genauere Untersuchung einiger Scavenger-Rezeptoren anhand von Real-Time-PCR Analysen erbrachte eine Herabregulierung nach der Stimulation von M2_{IL-4/Dex} mit TGF- β , gefolgt von einer verminderten Aufnahme von acLDL. Die verminderte Aufnahme von acLDL könnte zu einer verminderten Schaumzellbildung führen und bestärkt die vermutete protektive Funktion von TGF- β bei der Entstehung der Arteriosklerose. Andererseits wurden viele Immunmodulatoren und Zelladhäsionsmoleküle hochreguliert, was im Gegenzug die Entstehung arteriosklerotischer Läsionen fördern könnte. Inwiefern das durch TGF- β in M2_{IL-4/Dex} ausgelöste Genexpressionsprogramm nun tatsächlich in Zusammenhang mit der Entstehung oder Aufrechterhaltung der Arteriosklerose steht, bleibt weiterhin offen.