

Bastian Hubert Kirsch

Dr. med.

Expression des Transkriptionsfaktors PU.1 an mukosalen Grenzflächen

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Meuer

Die mukosalen Grenzflächen des menschlichen Organismus fungieren unter anderem als Barriere für exogene Noxen und potentielle Erreger von Inflammationen. Die zellulären Bestandteile des Immunsystems spielen hierbei eine ebenso wichtige Rolle wie die oftmals als eigenes Organ bezeichnete bakterielle Flora des Gastrointestinaltrakts. Die physiologische Darmflora unterliegt einem empfindlichen Gleichgewicht im Sinne einer Homöostase der beteiligten Komponenten. Um dieses Gleichgewicht zu erhalten ist eine Hyporeaktivität der zellulären Bestandteile notwendig. Hierbei sind phänotypische Veränderungen der Rezeptorprofile von Makrophagen, insbesondere der Lamina propria Makrophagen, wie auch die Quantität ihres Auftretens von entscheidender Bedeutung. Der Transkriptionsfaktor PU.1 hat Einflüsse auf beide dieser Eigenschaften und beeinflusst so die Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungsprozessen.

Die Homöostaseerhaltung erfordert verschiedene Regulations- und Kontrollmechanismen. Quantitativ spielt insbesondere das Homing von peripheren Blutmonozyten eine wichtige Rolle. Auch die funktionelle Phänotypveränderung kann weitreichende Effekte auf immunologische Abläufe haben.

Die Epigenetik ist ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Funktionalität der Makrophagen. Histondeazetylasen und Histonazetyltransferasen besitzen die Fähigkeit entsprechende Chromatinmodifikationen vorzunehmen, die die Expression von Genen maßgeblich beeinflussen und so Auswirkungen auf den Ablauf von Immunreaktionen haben.

PU.1 spielt in den genannten Regulationsmechanismen entscheidende Rollen. Ausschließlich in der hämatopoetischen Zelllinie exprimiert ist PU.1 essentiell für die Differenzierung der myeloiden und lymphoiden Zellreihen. Als Transkriptionsfaktor hat PU.1 ebenfalls weitreichende Effekte auf die Zell-Zell-Kommunikation bzw. Zell-proliferation und besitzt die Fähigkeit zur Autoregulation. Epigenetisch beeinflusst PU.1 die Funktion der Histondeazetylase.

In der vorliegenden Arbeit wurden die verschiedenen mukosalen Grenzflächen in Bezug auf ihre PU.1-Zelldichte analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass der Dünndarm, gefolgt vom Kolon, die höchste Dichte an PU.1-positiven Zellen aufweist. Im entzündeten Gewebe steigt nicht nur die Quantität der PU.1-positiven Zellen, sondern auch die Korrelation der PU.1-positiven Signale mit den CD68-positiven Makrophagen der Lamina propria. Es konnte eine PU.1-Zunahme in Colitis ulcerosa, wie auch im künstlichen Entzündungsmodell (LEL-Modell) gezeigt werden, was die Vermutung unterstützt, dass PU.1 maßgeblich an den Entzündungsprozessen der mukosalen Grenzflächen beteiligt ist. Eine Korrelation des

Azetylierungsgrades von Histon 3 und Histon 4 in CD68-positiven Zellen konnte nicht eindeutig mit einer PU.1-Assoziation gezeigt werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass das quantitative Auftreten von PU.1-positiven Lamina propria-Zellen der mukosalen Grenzflächen des menschlichen Körpers abhängig von Lokalisation, Funktion und Oberflächenrezeptorprofil der Zellen sowie dem Entzündungszustand des Gewebes ist.