

Laura Caroline Claßen

Dr. med.

## **Charakterisierung der microRNA-Zusammensetzung von Mikrovesikeln und ihre Rolle in der Zell-Zell-Kommunikation und der Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematodes**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

Extrazelluläre Vesikel sind wichtige Mediatoren der Zell-Zell-Kommunikation. Über die genauen Mechanismen, durch die Mikrovesikel das Immunsystem modulieren, ist bis heute noch wenig bekannt. Ein tieferes Verständnis dieser Interaktion von Mikrovesikeln und Zellen des Immunsystems ist wichtig, da eine Kontribution von Mikrovesikeln an der Pathogenese einer Vielzahl von Erkrankungen, wie z.B. des systemische Lupus erythematodes, diskutiert wird. Die Zielsetzung dieser Arbeit umfasste die Analyse der microRNA-Zusammensetzung von Mikrovesikeln im Kontext der Mikrovesikel-vermittelten Zell-Zell-Kommunikation innerhalb des Immunsystems vor dem Hintergrund des Verlustes der peripheren Toleranz im Falle des systemischen Lupus erythematodes.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte zum ersten Mal festgestellt werden, dass von apoptotischen oder aktivierten humanen T-Lymphozyten freigesetzte Mikrovesikel microRNA enthalten. Darüber hinaus wurde erstmalig die Stimulus-abhängige Veränderung der microRNA-Zusammensetzung der Mikrovesikel und ihrer Ursprungszellen systematisch analysiert. Die in diesem Kontext erhobenen Daten zeigen, dass die microRNA-Zusammensetzung der Mikrovesikel Resultat eines gerichteten, regulierten Selektionsverfahrens ist. So kommt es unter Apoptose zu einer Akkumulation bestimmter microRNAs in den Mikrovesikeln und umgekehrt zu einem Verbleiben anderer microRNAs in den Zellen.

Ferner konnte erstmalig in einem Versuchsmodell beruhend auf primären humanen Zellen gezeigt werden, dass funktionale microRNAs durch Mikrovesikel zu professionell Antigen-präsentierenden Zellen transportiert werden können. Die Interaktion von Mikrovesikeln mit professionell Antigen-präsentierenden Zellen stellt dabei eine wichtige Schwellensituation für das Immunsystem mit Verlust der peripheren Toleranz im Falle des systemischen Lupus erythematodes dar, da beide

Mikrovesikel-Freisetzungsstimuli (Aktivierung von Immunzellen zum Beispiel im Rahmen eines Infektes oder Apoptose durch Exposition gegenüber Sonnenlicht) bekannte Auslösesituationen von Krankheitsschüben darstellen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die anti-inflammatorisch wirkende miR-155 mittels Mikrovesikeln in Phagozyten transferiert wird. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die transportierte miR-155 in den Zielzellen noch funktional ist. Dies zeigt, dass von T-Lymphozyten freigesetzte Mikrovesikel als nicht-inflammatorische Immunregulatoren durch den Transport von miR-155 zu professionell Antigen-präsentierenden Zellen wirken könnten. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtungen, dass microRNA-tragende Mikrovesikel apoptotischer T-Lymphozyten weder Monozyten noch dendritische Zellen zur Sezernierung pro-inflammatorischer Zytokine anregen. Durch den selektiven Transport der microRNA in die Mikrovesikel kann der Informationsaustausch zwischen den T-Lymphozyten und professionell Antigen-präsentierenden Zellen situationsabhängig angepasst werden. Dadurch entsteht ein vielschichtiges und fein regulierbares Kommunikationssystem.

Eine letzte wichtige Erkenntnis konnte im Rahmen dieser Arbeit festgestellt werden: Die microRNA-Zusammensetzung in aktivierten und apoptotischen T-Lymphozyten und korrespondierenden Mikrovesikeln von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses unterscheidet sich signifikant von der gesunder Individuen. Insbesondere für die Immunantwort- oder Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden microRNAs miR-155\*, miR-34b und miR-34a wurden signifikante Unterschiede zwischen Normalspendern und SLE-Patienten gefunden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen in signifikanter Weise zu einem besseren Verständnis der interzellulären Kommunikation innerhalb des Immunsystems mittels Mikrovesikeln bei und enthalten neue Erkenntnisse zur Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses.