

Katharina Giesbrecht  
Dr. med.

## **Am Anfang war die Inflammation - Die Induktion anti-inflammatorischer Signalkaskaden durch mikrobielle Stimuli in humanen Monozyten**

Fach/Einrichtung: Infektiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. Klaus Heeg

Eine schnelle und effektive Immunantwort auf eine Infektion ist essenziell, um den mikrobiellen Erreger zu eliminieren und den Körper vor infektionsassoziierten Schäden zu schützen. Da eine Immunreaktion sehr energieaufwendig ist und eine Entzündungsreaktion den Wirtsorganismus empfindlich schädigen kann, muss die Aktivierung des Immunsystems nach Klärung der Infektion aufgelöst werden. Die Auflösung der Immunantwort mit Rückkehr zur Homöostase ist ein aktiver Prozess. Monozyten sind sowohl für Aktivierung als auch für die Auflösung der Immunantwort wichtig und bestens geeignet, da sie sehr plastisch sind. Je nach Zytokinmilieu differenzieren sie zu einem immunaktivierenden oder immunsupprimierenden funktionalen Phänotyp. Nach zytokingesteuerter Differenzierung zu unreifen Dendritischen Zellen, bewirkt die Erkennung eines Pathogens über spezielle Pathogen-Erkennungsrezeptoren, wie den Toll like Rezeptoren, die Entstehung eines stark T Zell-aktivierenden myeloiden Phänotyps. Findet die Aktivierung bestimmter Toll-like-Rezeptoren (7/8) in vitro früh während der Monozyten Differenzierung statt, entsteht ein myeloider Zelltyp, der zunächst inflammatorisch ist, jedoch immunsuppressiv wirkt. Die entstehenden antigenpräsentierenden Zellen inhibieren die CD3/CD28-vermittelte Aktivierung von Effektor T-Zellen und bewirken die Akkumulierung von regulatorischen T-Zellen. Ein ähnlicher funktionaler Phänotyp entsteht in vitro nach der Stimulation von Monozyten mit dem bakteriellen Superantigen Streptococcal pyrogenic exotoxin A. Die vorliegende Arbeit sollte den funktionalen Phänotyp der Toll-like-Rezeptor 7/8-Ligand (R848, Resequimod) aktivierten und Streptococcal pyrogenic exotoxin A stimulierten myeloiden Zellen weiter untersuchen. Der Fokus wurde auf die Identifizierung immunsuppressiver Faktoren gelegt, die für die vermittelte Inhibierung der Effektor T Zell-Proliferation und die Akkumulierung von regulatorischen T-Zellen verantwortlich sind. Außerdem sollte die Verbindung der Entzündungsreaktion und der Auflösung der Immunantwort, beides vermittelt durch beide antigenpräsentierende Zellen, untersucht werden.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen die Toll-Like-Rezeptor-7/8 und Streptococcal pyrogenic exotoxin A-stimulierte Induktion unterschiedlicher, als immunsuppressiv beschriebener Faktoren und identifizieren Indolamin-2,3-Dioxygenase-generiertes Kynurenin, Programmed cell death 1 ligand 1 und Adenosin als verantwortliche Regulatoren der Unterdrückung der T Zell Aktivierung und Akkumulierung von regulatorischen T-Zellen. Überdies wird in den hier präsentierten Ergebnissen ein Zusammenhang zwischen dem anfänglich stark pro-inflammatorischen myeloiden Phänotyp und den immunsuppressiven Funktionen der Antigenpräsentierenden Zellen aufgezeigt. Den generierten Daten zufolge verstärkt die anfängliche hohe Sekretion von Interleukin-1 $\beta$  die Produktion von Interleukin-6, sowie die Induktion verschiedener immunsuppressiver Faktoren, wie Programmed cell death 1 ligand 1 und Kynurenin. Zudem ist die Hemmung der T-Zell-Proliferation und die relative Zunahme

der regulatorischen T-Zellen durch die Antigenpräsentierenden Zellen von Interleukin-1 $\beta$  abhängig. Die zuvor beschriebene IL-6 vermittelte Aktivierung von Signaltransduktor und Aktivator der Transkription 3, einem Schlüsselregulator von Toleranzmechanismen, könnte dabei die Expression der immunsuppressiven Faktoren induzieren und dadurch die anti-inflammatorische T-Zell-Antwort auslösen. Toll-like-Rezeptor 7/8 und Streptococcal pyrogenic exotoxin A stimulierte antigenpräsentierende Zellen weisen also einen ähnlichen funktionalen Phänotyp auf, der über identische immunsuppressive Faktoren, wie Programmed cell death 1, Adenosin und Kynurenine, die CD3/CD28-induzierte T Zell Aktivierung und Differenzierung moduliert. Damit deuten die Ergebnisse auf einen allgemeinen Mechanismus hin, der sich in unterschiedlichen antigenpräsentierenden Zellen wiederfinden könnte. Insgesamt befürwortet diese Arbeit also ebenfalls die These "Der Anfang programmiert das Ende" und fördert damit ein neues Verständnis von Entzündungen und deren Auflösung.