

Cuncai Guo

Dr. sc. Hum.

Investigation of the crosstalk of different interferon lambdas and lambda-related cytokines in the JAK/STAT pathway

Fach/Einrichtung: Virologie

Doktorvater: Prof. Dr. Med. Dr.h.c Hans-Georg Kräusslich

Während meiner Doktorarbeit habe ich zunächst das Crosstalk von Typ-I- und Typ-III-Interferonen (IFNs) untersucht. Darmepithelzellen (IECs) reagieren hauptsächlich auf enterische Viren im menschlichen Darm. Die Virusinfektion führt zur Induktion sowohl von Typ-I- als auch von Typ-III-IFNs. Anschließend induzieren die IFNs eine Reihe von antiviralen Molekülen, um IECs an der viralen Vermehrung zu hindern. Ob es ein Crosstalk zwischen diesen beiden Zytokinwegen gibt, bleibt derzeit ungeklärt. Unter Verwendung von entweder Typ I- oder Typ III-Rezeptor-defizienten menschlichen Darmepithelzellen zeigten die Ergebnisse, dass die beiden Zytokinwege auf der Ebene der ISG-Induktion miteinander verbunden sind und eine starke antivirale Aktivität aufweisen. Darüber hinaus reguliert in humanen IECs der Typ-I-IFN-Rezeptor die Typ-III-IFN-Signalgebung hoch, während Typ-III-IFN die Typ-I-IFN-Signalgebung herunterreguliert. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass menschliche Darmzellen bevorzugt durch Typ-III-IFN-Signalgebung geschützt werden.

Anschließend untersuchte ich, wie das neu entdeckte IFN- λ 4 und seine Varianten die Zytokin-Signalübertragung und die Konservierung zwischen ihnen beeinflussen. Humanes IFN- λ 4 ist sehr divergent und teilt nur ~30% Homologie mit IFN λ 1-3. Interessanterweise hängen IFN- λ 4-Varianten mit dem Ausgang einer HCV-Infektion beim Menschen zusammen. In dieser Studie bestimme ich, ob humanes IFN- λ 4 und seine Varianten Unterschiede in der antiviralen Signalübertragung im Vergleich zu IFN- λ 3 aufweisen. Meine Ergebnisse zeigen, dass humanes IFN- λ 4 und seine Varianten P70S und K154E eine unterschiedliche Größenordnung und Kinetik der ISG-Produktion in humanen Hepatozyten und Darmzellen induzieren. Darüber hinaus ist die durch IFN- λ 4 induzierte antivirale Reaktion im Vergleich zu IFN- λ 3 schneller und dennoch vorübergehend. Darüber hinaus wurde die ausgeprägte antivirale Wirksamkeit auch in nicht-humanen Primaten-IFN- λ s und -Zelllinien gefunden. Modifikationen in der IFN- λ 1-Rezeptor-Wechselwirkungsschnittstelle ändern nicht ihr kinetisches Profil. Zusammen betonen die Ergebnisse die Möglichkeit von IFN- λ s in der Gewebespezialisierung.

Mein drittes Projekt besteht darin, die Interaktion zwischen Interleukin-22 und IFN- λ zu untersuchen. In diesem Projekt habe ich menschliche Zelllinien und menschliche Darmorganoide verwendet, um mehrere wichtige Erkenntnisse über die Interaktion zu gewinnen. Ich fand heraus, dass die gleichzeitige Behandlung von IL-22 und IFN- λ mehr p-STAT1 induzieren kann als die Einzelbehandlung von IL-22 oder IFN- λ , aber IL-22 kann die IFN- λ -induzierten ISGs und die antivirale Aktivität in vitro nicht verstärken. Unter Verwendung von RNA-seq stellte ich fest, dass die durch IL-22 und IFN- λ induzierten Signalübertragungen relativ unabhängig sind, obwohl sie einen gemeinsamen Rezeptor haben und dieselben JAK/STAT-Signalwege aktivieren. Anschließend habe ich humane intestinale Organoide angewendet, um die Zellproliferationsfunktion zu validieren, die durch IL-22 induziert wird, das in der RNA-Seq. Ich zeige, dass IL-22 die Proliferation und Regeneration von menschlichen Darmorganoiden fördern kann. Insbesondere kann IL-22 die Stammzellproliferation fördern, die durch die Zunahme der OLFM4-Expression in den Organoiden gekennzeichnet ist. Nachfolgender smRNAFish in OLFM4 bestätigt das Ergebnis in Organoiden. Diese Ergebnisse weisen auf einen neuen Befund bezüglich IL-22 in menschlichen Zelllinien und Darmorganoiden hin.