

## 1 Einleitung

Endothelzellen fungieren während einer systemischen Infektion mit zirkulierenden bakteriellen Erregern als wichtige Barriere zwischen dem Blutstrom und dem umgebenden Gewebe. Die komplexe Interaktion zwischen Pathogen und Wirt im Rahmen der angeborenen Immunantwort führt in diesen Zellen zur Expression pro- und antiinflammatorischer Gene, die wesentlich zur Steuerung der weiteren Immunantwort beitragen. Aktuelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Chromatinveränderungen, insbesondere Modifikationen von Histonen (Jaenisch und Bird, 2003), für die Steuerung der Genexpression eine wesentliche Rolle spielen. Dabei wird die Expression spezifischer Gene durch z. B. Phosphorylierung oder Azetylierung einzelner Aminosäuren an Histonen reguliert (Loury und Sassone-Corsi, 2003). Daraus ergibt sich ein neuer zentraler Angriffspunkt für zukünftige Therapiestrategien.

Bisher ist die Beeinflussung dieser Histonmodifikationen durch Bakterien oder ihre Pathogenitätsfaktoren weitgehend unbekannt. Ebenso ist unklar, welche wirtseigenen Signalwege an dieser Regulation beteiligt sind.

### 1.1 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit sollte es sein, die Modifikation von Histonen nach Infektion von humanen Endothelzellen mit intrazellulären Bakterien zu untersuchen. Hierbei wurde der Gram-positive, fakultativ intrazelluläre Erreger *Listeria monocytogenes* verwendet, der häufig als Modellkeim zur Untersuchung der Interaktion zwischen pathogenen, intrazellulären Bakterien und dem Immunsystem eingesetzt wird, sowie das Gram-negative, obligat intrazelluläre Bakterium *Chlamydomphila pneumoniae*, das im Zusammenhang mit der Entstehung der Arteriosklerose diskutiert wird. Spezifisch wurden dabei Histonmodifikationen an der Promotorregion des proinflammatorischen Chemokins Interleukin 8 (IL-8) detektiert, welches wichtig für die Rekrutierung neutrophiler Granulozyten ist. Begleitend dazu sollte die Bindung der RNA Polymerase II und der Untereinheit p65 des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B sowie Histon-modifizierender Enzyme an den *il8*-Genpromotor ermittelt werden. Des Weiteren war das Augenmerk auf intrazelluläre Signalwege gerichtet, die in Histonmodifikationen am *il8*-Gen involviert sind. Dabei galt ein besonderes Interesse der Untersuchung intrazellulärer Kinasen, die unter anderem Histonmodifikationen steuern,

sowie der Untersuchung kleiner GTP-bindender Proteine, die als molekulare Schalter in der Signaltransduktion fungieren.

### 1.2 Fragestellung

- Induzieren *Chlamydomphila pneumoniae* (ATCC VR-1310, CWL-029) und *Listeria monocytogenes* (EGD, Serotyp 1/2a) Histonmodifikationen?
- Welche Histonmodifikationen werden durch *Chlamydomphila pneumoniae* (ATCC VR-1310, CWL-029) und *Listeria monocytogenes* (EGD, Serotyp 1/2a) spezifisch am *il8*-Genpromotor hervorgerufen?
- Sind MAPK- und Rho-GTPase-abhängige Signalwege an Histonmodifikationen beteiligt?
- Wie verhalten sich der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, die RNA Polymerase II sowie Histon-modifizierende Enzyme nach Infektion mit *Chlamydomphila pneumoniae* (ATCC VR-1310, CWL-029) und *Listeria monocytogenes* (EGD, Serotyp 1/2a) am *il8*-Genpromotor und durch welche Signalwege werden sie reguliert?
- Induzieren auch extrazellulär-verbleibende apathogene *Listeria innocua* (ATCC 33090 (INN), Serotyp 6b) bzw. *Chlamydomphila trachomatis* (CTK, Serovar K) und hitzeinaktivierte *Chlamydomphila pneumoniae* (ATCC VR-1310, CWL-029) ähnliche Histonmodifikationen?