

3. Zusammenfassung

Plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) wird eine regulatorische Rolle in Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen und in der Tumorabwehr zugeschrieben. Einerseits können pDCs immunantwort-fördernde Effekte, wie z.B. in Viruserkrankungen, ausüben, die für die Verteidigung vorteilhaft sind und die Eindämmung von Infektionen unterstützen. Andererseits können bestimmte Funktionen von pDCs schädlich für den Organismus sein, wenn sie chronische Entzündungen induzieren oder die Tumorabwehr verhindern. Man nimmt an, dass die Fähigkeit von aktivierten pDCs, beträchtliche Mengen von Typ I Interferon und anderer Mediatoren zu produzieren, für ihre Tätigkeiten verantwortlich ist. Allerdings ist die genaue Funktion von pDCs *in vivo* nachwievor ungeklärt, was auf ihren komplexen Phänotyp zurückgeführt werden könnte. Wir haben in unserem Projekt einen neuen Mausstamm verwendet, DPE^{GFP}, in dem pDCs genetisch verändert wurden, um das grün-fluoreszierende Protein (GFP) zu exprimieren. Diese Markierung erleichterte die Identifizierung und Isolierung von pDCs *ex vivo*. Wir untersuchten im ersten Kapitel, wie die unterschiedliche Aktivierung von pDCs mit TLR-Liganden ihre Funktionen modulieren kann. Im zweiten Kapitel charakterisierten wir das Wanderungsverhalten von pDCs. Im dritten Kapitel wurde die Fragestellung bearbeitet, welche Funktionen pDCs in der Immunabwehr gegen Grippeviren *in vivo* ausüben.

Im Rahmen des ersten Kapitels studierten wir die Effekte von zwei Modell-Liganden, Grippevirus (influenza virus) A/PR/8 und CpG 1826 Oligonukleotide, auf den Phänotyp und die Funktionen von pDCs. Globale Genexpressionsanalyse und die Untersuchung der intrazellulären Signalwege bildeten die Grundlage für die Entdeckung, dass aktivierte pDCs in zwei unterschiedliche Sub-Populationen differenzieren können. Eine Population wurde nach Stimulierung mit dem Virus erzeugt und produzierte große Mengen an Typ I Interferon. Eine zweite Population exprimierte zahlreiche kostimulierende Moleküle und sezernierte eine Vielfalt an entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen in der Antwort auf die Stimulierung mit CpG 1826. Diese Ergebnisse bieten einen hilfreichen Ansatzpunkt für die

Entschlüsselung der vielseitigen Funktionen von pDCs, insbesondere in der Verteidigung gegen Krankheitserreger und in Entzündungsvorgängen.

Ausgehend von den Beobachtungen, dass pDCs ein bestimmtes Muster an Adhäsionsmolekülen und Chemokinrezeptoren exprimieren und in entzündete Gewebe von Patienten mit rheumatischer Arthrose, Lupus und Psoriasis rekrutiert werden, untersuchten wir im zweiten Kapitel die Migrationseigenschaften von pDCs. In *Homing assays* konnten wir zeigen, dass im Blut zirkulierende pDCs in fast alle Organe in geringer Zahl einwandern können. In einem Entzündungsmodell der Bauchhöhle (Peritonitis) stellten wir eine selektive Akkumulation von pDCs fest, die durch Blockade von Selektinen vermindert werden konnte.

In dem dritten Teil der Studie untersuchten wir, ob das Fehlen von pDCs zu einer veränderten Immunantwort gegen Grippevirusinfektionen führt. Überraschenderweise beobachteten wir, daß Ikaros^{L/L} Mäuse, denen pDCs in der Peripherie fehlen, einen normalen Krankheitsverlauf haben. Desweiteren war die Beseitigung der Viren und die Titer von neutralisierenden Antikörpern im Serum von Ikaros^{L/L} Mäusen normal. Wir beobachteten jedoch eine verzögerte Rekrutierung von T Zellen in die infizierten Atemwege von Ikaros^{L/L} Mäusen, die durch Rekonstitution mit pDCs überwunden werden konnte. Wir konnten zeigen, daß die CD8⁺ T Zell-Aktivierung und die Differenzierung in Effektor-/Gedächtniszellen in Ikaros^{L/L} Mäusen normal verlief. Unsere Daten deuten an, daß pDCs für die Immunantwort gegen eine primäre Grippeinfektion entbehrlich sind.

Diese Studie gibt einen wertvollen Einblick in die phänotypischen and funktionellen Eigenschaften von pDCs und deckt eine möglicherweise überbewertete Rolle dieser Zellen in der Verteidigung gegen Grippevirusinfektionen auf.