

5. ZUSAMMENFASSUNG

Monozyten spielen eine duale Rolle bei der Pathogenese der Entzündungsreaktion. In der akuten Entzündungsphase vermitteln sie überwiegend pro-inflammatorische Wirkungen, was u.a. durch das Muster der monozytärer Botenstoffe (Zytokine, Eikosanoide) sichtbar wird. Während in der Heilungsphase (*inflammatory resolution*) verändert sich jedoch der Phänotyp der im Entzündungsareal vorkommenden Monozyten dahingehend, dass sie nun vorwiegend anti-inflammatorische Mediatoren synthetisieren. Damit wird die akute Entzündungsreaktion aktiv beendet und die ursprüngliche Struktur des entzündlich veränderten Gewebes wiederhergestellt.

Um zu untersuchen, ob Th2-Zytokine (IL-4 und IL-13) einen solchen Phänotypwechsel von Monozyten induzieren können, wurden periphere Blutmonozyten in Gegenwart von IL-4 oder IL-13 für 72 Stunden *in vitro* kultiviert und anschließend zelluläre Expressionsprofile (mehr als 16.000 Genen) mittels Mikroarray-Analyse erstellt. Die acht am stärksten hochregulierten (bis zu 290-fache Hochregulation) Genprodukte waren: 15-LOX-1, FN1, CD23, CD1C, MAO-A, F13A1, MS4A4A und CCL22. Im Gegensatz dazu wurden IFI44L, SN, CLGN, ORM1, C1S, INDO, ISG20 und KCNJ15 am stärksten herunterreguliert (bis zu 100-fache Herunterregulation). Weiterhin wurde unter unseren experimentellen Bedingungen die monozytäre Synthese klassischer pro-inflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, CCL2, TNF α) herunterreguliert, und es kam zu einer Verminderung der Expression von Enzymen (5-LOX, LTC₄-Synthase, COX-2), die an der Synthese pro-inflammatorischer Eikosanoide beteiligt sind, und von Korezeptoren (CD4, CXCR4, CCR5) des humanen Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1). Die Expression von Proteinen, denen man anti-inflammatorische Eigenschaften zuschreibt (TIMP, ANXA1, IL-10, HMOX1) wurden dagegen hochreguliert. Neben der Regulation der 15-LOX-1, die unter den Genprodukten in Monozyten nach IL-4-Stimulierung das am stärksten hoch regulierte war, war die 54-fache Erhöhung der MAO-A Expression besonders bemerkenswert, da es für eine monozytäre Expression dieses Enzyms bislang keinen experimentellen Hinweis gab. Unsere Daten belegen jedoch, dass die MAO-A in IL4-behandelten Monozyten auf hohem Niveau exprimiert wird und dass das Enzym eine Rolle bei der Entzündungsheilung spielen könnte, da sie für den Abbau einiger pro-inflammatorischer biogener Amine verantwortlich ist.

Weiterführende Experimente zum Mechanismus der Expressionsregulation der MAO-A und der HIV-Korezeptoren deuteten auf eine wichtige Rolle des zellulären Hydroperoxidtonus (zelluläre Konzentration von Hydroperoxiden) hin. So konnte die IL-4-induzierte

Hochregulation der MAO-A Expression und die IL-4-abhängige Senkung der zellulären Konzentration von HIV-1-Korezeptoren auch durch eine Erhöhung des zellulären Hydroperoxidtonus ausgelöst werden. Damit könnte es sich zumindest bei einem Teil der IL-4-regulierbaren Gene um redox-abhängige Expressionsregulationen handeln. Da die enzymatische Aktivität der 15-LOX-1 zu einer Erhöhung des zellulären Oxidationsstatus führen kann, scheint die IL-4-induzierte Hochregulation der Expression dieses Lipid-peroxidierenden Enzyms über die IL-4-induzierte Regulationskaskade besonders bedeutsam zu sein.