

6 Zusammenfassung

Histonmodifikationen tragen zur Regulation eukaryonter Gentranskription bei. Ihre spezifische Bedeutung im Hinblick auf die Immunität gegenüber intrazellulären Pathogenen ist weitestgehend unbekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung von Histonmodifikationen sowie verschiedener Signalwege am Modell der Infektion von humanen Endothelzellen mit den Erregern *Listeria monocytogenes* und *Chlamydomphila pneumoniae* zu untersuchen.

L. monocytogenes und *C. pneumoniae* induzierten in humanen Endothelzellen die Expression von IL-8 und IFN γ , die über die Rekrutierung von verschiedenen Entzündungszellen essentiell für die Erregereliminierung des Wirtes sind. Zusätzlich aktivierten beide Bakterien in diesen Zellen die Freisetzung von IL-6, TNF α und G-CSF. Exemplarisch konnte für beide Bakterien ein signifikanter Anstieg der Bakterien-bedingten IL-8-Freisetzung nach HDAC-Inhibition mittels Trichostatin A gezeigt werden, wobei Trichostatin A zunächst den Azetylierungsstatus am Histon H4 des *i18*-Genpromotors erhöhte.

Darüber hinaus führte sowohl eine Infektion mit dem Bakterium *L. monocytogenes* als auch eine Infektion mit *C. pneumoniae* zu spezifischen Histonmodifikationen am Histon H3 und am Histon H4. Exemplarisch wurde eine Phosphorylierung/Azetylierung an Histon H3 sowie eine Panazetylierung an Histon H4 untersucht. Insbesondere der *i18*-Genpromotor wies nach Infektion mit diesen Erregern eine zeitabhängige Phosphorylierung/Azetylierung des Histons H3 an den Aminosäuren Serin 10 und Lysin 14 bzw. eine Panazetylierung des Histons H4 auf. Ferner kam es zeitabhängig zur Bindung der RNA Polymerase II sowie der NF- κ B-Untereinheit p65 an den *i18*-Genpromotor. Nach Infektion mit *L. monocytogenes* konnte zusätzlich eine zeitabhängige Rekrutierung der Histon-Azetyltransferase CBP bzw. eine verminderte Rekrutierung der Histon-Deazetylase HDAC1 an den Promotor beobachtet werden.

Exemplarisch konnte für den Erreger *L. monocytogenes* eine p38-MAPK- und ERK1/2-Abhängigkeit im Hinblick auf spezifische Histonmodifikationen und die Freisetzung von IL-8 beobachtet werden. Weiterhin war auch die Bindung der RNA Polymerase II, der NF- κ B-Untereinheit p65 sowie der HAT CBP an den *i18*-Genpromotor abhängig von p38-MAPK und ERK1/2, ferner wurde die Bindung der HDAC1 durch die p38-MAPK reguliert. Im Gegensatz dazu hatte *L. monocytogenes* weder Einfluss auf die bereits hohe

ZUSAMMENFASSUNG

Vorazetylierung des *ifn γ* -Genpromotors noch waren p38-MAPK und ERK1/2 in die Regulation des Promotors nach *L. monocytogenes*-Infektion involviert.

Für beide Bakterien konnte gezeigt werden, dass es Rac1-abhängig zur Freisetzung des Zytokins IL-8 in humanen Endothelzellen kam. Darüber hinaus wurden Bakterien-bedingte Histonmodifikationen insbesondere des *il8*-Genpromotors Rac1-abhängig kontrolliert. Auch die Rekrutierung der RNA Polymerase II und von p65 wurde am *il8*-Promotor in Abhängigkeit von Rac1 reguliert.

Eine Vorinkubation mit dem Cholesterinsenker Simvastatin, der zusätzlich Rho-inhibierende Eigenschaften hat, führte zu einer signifikanten Reduktion der *C. pneumoniae*-bedingten IL-8-Sekretion. Sowohl auf Proteinebene durch den Western Blot gezeigt als auch spezifisch am *il8*-Genpromotor beobachtet, wurden *C. pneumoniae*-bedingte Histonmodifikationen sowie die Promotorbindung der RNA Polymerase II und der NF- κ B-Untereinheit p65 nach Inhibition mittels Simvastatin deutlich reduziert.

Chromatinveränderungen, insbesondere Histonmodifikationen, werden infolge bakterieller Infektionen genspezifisch in humanen Endothelzellen hervorgerufen und scheinen mitverantwortlich für die Regulation der Genexpression zu sein.