

6 Zusammenfassung

Die atopische Dermatitis (AD) gehört neben der allergischen Rhinokonjunktivitis und dem allergischen Asthma bronchiale zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu dieser chronisch-persistierenden oder chronisch-rezidivierenden entzündlichen Hauterkrankung führen, sind bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine bisher noch ungeklärte initiale Prädisposition führt zunächst zu einer durch Th2-Zytokine dominierten Immunantwort. Im weiteren Verlauf tragen IFN- γ -produzierende Th1-Zellen zur Chronifizierung der Erkrankung bei. Die Mitglieder der *Toll-like* Rezeptor-Familie spielen eine entscheidende Rolle in der Erkennung mikrobieller Pathogen-assoziiierter molekularer Muster und stellen ein wichtiges Verbindungsglied zwischen der angeborenen und der adaptiven Immunantwort dar. Ihre Stimulation induziert über die Produktion von Zytokinen wie IL-12 vorwiegend eine Immunantwort vom Th1-Typ. Aufgrund ihres immunmodulierenden Potentials nehmen sie dadurch möglicherweise eine Schlüsselstellung in der Pathogenese von Erkrankungen ein, die durch eine Th1/Th2-Dysbalance gekennzeichnet sind, wie dies bei der AD der Fall ist.

Um zu untersuchen, ob erwachsene AD-Patienten gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe Unterschiede im Expressionsmuster der TLR2, -4 und -9 in Zellen des peripheren Bluts aufweisen, wurde in dieser Arbeit die TLR-Expression auf mRNA- und Proteinebene mittels *real-time* PCR und Durchflusszytometrie untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Patienten mit atopischer Dermatitis eine stärkere TLR2-Expression in PBMC und Monozyten aufweisen als eine gesunde Kontrollgruppe. Dieser Expressionsunterschied lässt sich anhand der Untersuchungsergebnisse sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene nachvollziehen. Um die funktionelle Relevanz der verstärkten TLR-Expression zu prüfen, wurden Monozyten mit TLR2-Liganden (Tri-Acyl Lipopeptide (Pam₃Cys) und Lipoteichonsäure (LTA)) stimuliert und die Induktion der TNF- α -Sekretion analysiert. Sowohl nach Stimulation mit Pam₃Cys als auch mit LTA konnte in der Gruppe der AD-Patienten eine höhere Induktion der TNF- α -Sekretion gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine gesteigerte TLR2-Expression bei AD-Patienten, die sich funktionell in einer erhöhten Sekretionsbereitschaft des pro-inflammatorischen Zytokins TNF- α widerspiegelt. Dass eine erhöhte TNF- α -Sekretionsbereitschaft eine Rolle im Verlauf der Erkrankung zu spielen scheint, belegen auch aktuelle Untersuchungen, in denen gezeigt werden konnte, dass Patienten mit schweren, chronischen Hautläsionen von einer systemischen Therapie mit TNF- α -Antagonisten profitieren können.

Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist komplex, und neben den in dieser Arbeit festgestellten Veränderungen spielen viele weitere sich beeinflussende Faktoren eine Rolle in der Pathogenese. Ob die beobachteten Unterschiede der TLR2-Expression und die erhöhte TNF- α -Sekretion eine Ursache oder

eine Folge der Erkrankung sind, ist anhand der vorliegenden Daten nicht vollständig zu beantworten. Zur Klärung der pathophysiologischen Rolle von TLR2 und potentieller Kooperationspartner wie TLR1 und TLR6 in diesem Zusammenhang bedarf es weiterer Untersuchungen.