

**Inhaltsverzeichnis**

Abbildungen .....	IV
Tabellen .....	V
Abkürzungen.....	VI
1 Einleitung .....	1
1.1 Zielsetzung.....	2
1.2 Fragestellung.....	2
2 Schrifttum .....	4
2.1 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) .....	4
2.1.1 Definition .....	4
2.1.2 Epidemiologie .....	4
2.1.3 Risikofaktoren.....	4
2.1.4 Pathogenese .....	4
2.2 Die Rolle von Granulozyten in der COPD .....	5
2.3 Zytokine, Chemokine, Interleukin 8 und NF- $\kappa$ B.....	6
2.3.1 Zytokine .....	6
2.3.2 Chemokine .....	6
2.3.3 Interleukin 8 und NF- $\kappa$ B .....	6
2.4 Die Rolle von Bakterien in der COPD .....	7
2.5 <i>Moraxella catarrhalis</i> .....	7
2.5.1 Allgemeines .....	7
2.5.2 Virulenzfaktoren .....	8
2.6 <i>Haemophilus influenzae</i> .....	9
2.6.1 Allgemeines .....	9
2.6.2 Virulenzfaktoren .....	9
2.7 Die CEACAMs.....	9
2.7.1 CEACAM1 .....	10
2.7.2 CEACAM8 .....	11
2.8 Die angeborene Immunabwehr .....	12

2.8.1 Pattern recognition receptors .....	12
2.8.2 Granulozyten.....	13
2.9 Toll-like Rezeptoren .....	14
2.9.1 TLR2 .....	15
2.10 Signalkaskaden .....	16
2.10.1 TLR2-Signalkaskade .....	16
2.10.2 CEACAM1 Signalkaskade .....	17
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
3.1 Material.....	18
3.1.1 Zelllinien und Zellkultur .....	18
3.1.2 Bakterienkultur .....	21
3.1.3 Molekularbiologische Methoden .....	23
3.2 Methoden .....	47
3.2.1 Zellbiologische Methoden .....	47
3.2.2 Mikrobiologische Methoden.....	50
3.2.3 Molekularbiologische Methoden .....	52
3.2.4 Statistik .....	59
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>61</b>
4.1 PMA (Phorbol-Myristat-Acetat)-aktivierte Phenotypen der humanen Granulozyten zeigen sowohl eine erhöhte Expression des CEACAM8 Rezeptors auf der Zelloberfläche als auch eine vermehrte Sekretion des löslichen CEACAM8 .....	61
4.2 Regulation von Sekretion und Expression von CEACAM8 durch humane Granulozyten wird unterschiedlich reguliert durch TLR7 und TLR9 .....	64
4.3 Die PMA und TLR9 abhängige Sekretion von löslichem CEACAM8 durch humane Granulozyten wird durch den Aktin Inhibitor Cytochalasin D gehemmt.....	68
4.4 Lösliches CEACAM8 bindet an zellgebundenes CEACAM1 und hemmt somit die TLR2-induzierte Immunantwort auf NHBE Zellen .....	70
4.5 Die Bindung von CEACAM8 an CEACAM1 auf pulmonalem Epithel vermittelt die Inhibition der TLR2-abhängigen Immunantwort .....	72
4.6 Einfluss der Anwesenheit von CEACAM8 für die CEACAM1-vermittelte Reduktion der durch Bakterien vermittelten Immunantwort in A549-Zellen.....	75

4.7 Die CEACAM8-vermittelte Inhibition der TLR2-getriggerten epithelialen Immunantwort wird über die SHP1-vermittelte Inhibition des PI3K/AKT Signalweges vermittelt.....	77
4.8 Klinische Daten: Eine hohe Anzahl an Granulozyten in der humanen Bronchoalveolären Lavage (BAL) korreliert mit der Anwesenheit von löslichem CEACAM8 .....	80
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>83</b>
5.1 Diskussion der Ergebnisse .....	83
5.1.1 CEACAM8 Sekretion durch aktivierte Granulozyten .....	83
5.1.2 CEACAM8 Expression auf aktivierten Granulozyten.....	84
5.1.3 CEACAM8 in humaner BAL .....	84
5.1.4 Interaktion zwischen <i>M. catarrhalis</i> bzw. <i>H. influenzae</i> und CEACAM1 .....	85
5.1.5 CEACAM1-vermittelte Inhibition der TLR2-Immunantwort.....	86
5.2 Diskussion der eingesetzten Materialien .....	87
5.2.1 Auswahl der Zellen.....	87
5.2.2 Auswahl der Bakterien.....	87
5.3 Ausblick .....	88
<b>6 Zusammenfassung/Summary .....</b>	<b>89</b>
6.1 Zusammenfassung .....	89
6.2 Summary.....	89
<b>7 Referenzen.....</b>	<b>91</b>
<b>8 Anhang .....</b>	<b>101</b>
8.1 Publikationen .....	101
8.2 Danksagung .....	102
8.3 Selbstständigkeitserklärung .....	103