

Die Rolle pro- und anti-apoptotischer Proteine für die Homöostase und Funktion von Mastzellen

Mastzellen üben sowohl günstige als auch nachteilige Funktionen in der Immunabwehr und bei verschiedenen Erkrankungen aus. Die Regulation der Mastzellhomöostase ist bisher jedoch nur teilweise verstanden. Mcl-1 und Bcl-xL zählen zur Gruppe der anti-apoptotischen Bcl-2-Proteine und sind essenziell für die Embryogenese und das Überleben vieler Zellpopulationen. „Tumor-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand“-Rezeptoren (TRAIL-Rs) sind am Todesrezeptor-vermittelten Signalweg der Apoptose beteiligt. Die vorliegende Studie untersucht die Rolle von Mcl-1, Bcl-xL und des TRAIL-R in Mastzellen *in vivo*.

Durch Verpaarung der *Mcl-1^{fl/fl}*-, *Bcl-x^{fl/fl}*- und *TRAIL-R^{fl/fl}*-Linien mit der *Mcpt5Cre*-Mauslinie, die die Cre-Rekombinase selektiv in Bindegewebsmastzellen exprimiert, wurden Mausmodelle mit Mastzell-spezifischer *Mcl-1*-, *Bcl-x*- und *TRAIL-R*-Deletion generiert. Zur Durchführung von *in vitro*-Experimenten kreuzten wir die *Bcl-x^{fl/fl}*-Mauslinie außerdem mit *Mx1Cre*- und die *TRAIL-R^{fl/fl}*-Mauslinie mit *DelCre*-Mäusen.

Die Mastzell-spezifische *Mcl-1*-Deletion führte zur Mastzelldefizienz in verschiedenen Geweben. Die Zahlen der T-Zellen, B-Zellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und Granulozyten waren unverändert und bestätigten die hohe Spezifität der Mastzelldefizienz in den *Mcpt5Cre/Mcl-1^{fl/fl}*-Mäusen. Außerdem entwickelten die *Mcpt5Cre/Mcl-1^{fl/fl}*-Mäuse keine IgE-induzierte passive systemische Anaphylaxie, die durch Mastzellen vermittelt wird. Die *Mcpt5Cre/Bcl-x^{fl/fl}*-Mäuse wiesen nur eine partielle Reduktion der Mastzellzahlen auf und der Verlauf der IgE-vermittelten passiven systemischen Anaphylaxie war nicht beeinträchtigt. Interessanterweise führte die *Bcl-x*-Deletion *in vitro* zu einer erhöhten Expression von Mcl-1. Zudem förderte die *Bcl-x*-Deletion in Mastzellen die Apoptose nach Behandlung mit Actinomycin D, Etoposid und TRAIL in Kombination mit Actinomycin D. Die Charakterisierung der *Mcpt5Cre/TRAIL-R^{fl/fl}*-Mäuse ergab normale Mastzellzahlen und einen leichten Anstieg der anaphylaktischen Reaktion. Des Weiteren induzierte die KIT-Aktivierung durch SCF oder aktivierende Mutationen die TRAIL-vermittelte Apoptose in Mastzellen.

Zusammenfassend definiert die vorliegende Studie erstmals die differenzielle Bedeutung von Mcl-1 und Bcl-xL für die Mastzellhomöostase. Die *Mcpt5Cre/Mcl-1^{fl/fl}*-Mauslinie stellt ein neues Mausmodell für Mastzelldefizienz dar, das zur Untersuchung der Funktionen von Bindegewebsmastzellen eingesetzt werden kann. Darüber hinaus belegen unsere Untersuchungen, dass KIT-Aktivierung die TRAIL-R-Funktion in Mastzellen reguliert und bieten somit neue Ansatzpunkte zur Behandlung Mastzell-assoziiierter Erkrankungen.