

## Zusammenfassung

Die Proteine der NLR-Familie spielen eine wichtige Rolle in verschiedensten Prozessen der angeborenen Immunantwort und fungieren als so genannte Mustererkennungs-Rezeptoren (*engl.* pattern recognition receptors, PRRs). Ihre Funktion wurde daher in den letzten Jahren ausgiebig untersucht, nichtsdestotrotz sind die Funktionen einiger NLR Proteine bis heute nicht genau bekannt.

Das in dieser Arbeit untersuchte NLR Protein NLRP10 verstärkt durch NOD1 vermittelte Immunantworten auf das invasive Bakterium *Shigella flexneri*. Außerdem wurde auch eine hemmende Funktion von NLRP10 in der Regulation der Aktivität von Inflammasomen beschrieben. Da über eine mögliche Beteiligung von NLRP10 in der Signaltransduktion nach Aktivierung von anderen PRRs jedoch bisher nichts bekannt war, wurde im Rahmen dieser Arbeit die Funktion von NLRP10 *in vitro* und *in vivo* untersucht. In verschiedenen humanen Zellen wurde nach Aktivierung der PRRs TLR3 und RIG-I mittels poly(I:C) beziehungsweise Sendai Virus eine verstärkte Proteinexpression von NLRP10 beobachtet. Weitere Analysen in NLRP10-defizienten murinen Fibroblasten zeigten eine erhöhte Ausschüttung der inflammatorischen Zytokine CXCL1 und CCL5 im Vergleich zu NLRP10 exprimierenden Zellen. Basierend auf diesen Ergebnissen kann vermutet werden, dass NLRP10 die Rolle eines negativen Regulators der inflammatorischen Antworten nach Aktivierung von TLR3 und RIG-I ausübt.

Da vorangegangene Studien eine Funktion von NLRP10 in der Regulation der Migration dendritischer Zellen beschrieben, wurde in dieser Studie ein möglicher Effekt von NLRP10 in der Migration nicht-myeloider Zellen untersucht. Es wurden jedoch keinerlei Hinweise darauf gefunden, dass eine verminderte Expression von NLRP10 die Migration humaner oder muriner Zellen beeinflusst.

Im Hauptteil dieser Arbeit wurde durch die Generierung und Analyse neuer Mausmodelle der Effekt eines *Nlrp10* knock-outs auf entzündliche Prozesse in der Haut untersucht, da NLRP10 in der Haut sehr stark exprimiert wird. Es wurden mittels des konditionellen Cre-lox Systems zwei knock-out Mauslinien generiert, die entweder eine Deletion von *Nlrp10* in allen Geweben (*Nlrp10*<sup>-/-</sup>) oder eine Deletion von *Nlrp10* ausschließlich in Keratinocyten (*Nlrp10*<sup>K14-KO</sup>) aufweisen. Beide Mauslinien zeigten keine offensichtlichen Beeinträchtigungen. Untersuchungen der epidermalen Wundheilung sowie der irritativen Kontaktdermatitis wiesen nicht auf Veränderungen in diesen Prozessen in *Nlrp10*<sup>-/-</sup> Mäusen im Vergleich mit Kontrolltieren hin.

Jedoch zeigten NLRP10-defizienten Tiere eine signifikant verminderte inflammatorische Antwort in einem durch 1-fluor-2,4-dinitrobenzol (Dinitrofluorbenzol, DNFB) induzierten Modell der T-Zell-vermittelten allergischen Kontaktdermatitis. Mikroskopische Analyse der Immunzellpopulationen im Bereich der Entzündung zeigte signifikante Verringerung der infiltrierenden T-Zellen in *Nlrp10*<sup>-/-</sup> Mäusen. Des Weiteren wurde auch eine Verringerung der mRNA-Expression der Zytokine CXCL1 sowie TNF- $\alpha$  in NLRP10-defizienten Tieren festgestellt, wohingegen die *CCL5* mRNA Expression verstärkt wurde. Obwohl die Deletion der NLRP10 Expression ausschließlich in Keratinocyten ebenfalls zu einer Verminderung der inflammatorischen Antwort führte, schien in diesem Fall die Rekrutierung von T-Zellen nicht beeinträchtigt zu sein. Die Analyse weiterer Immunzellpopulationen zeigte eine leicht verringerte Infiltration von neutrophilen Granulozyten sowie eine reduzierte Anzahl degranulierter Mastzellen in beiden Mauslinien, was auch zu der Verringerung der DNFB-induzierten inflammatorischen Antwort in NLRP10-defizienten Mäusen beitragen könnte. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass NLRP10 im Rahmen der DNFB-induzierten allergischen Kontaktdermatitis eine Rolle spielt, und weisen auf eine Funktion von NLRP10 in Keratinozyten hin.