

The micro-RNA-126-VEGFR2 axis controls the innate response to pathogen associated nucleic acids

Judith Agudo et al.

Nat Immunol. 2014 January; 15(1): 54-62.doi: 10.1038/ni.2767

Christine Deutschmann

Journal Club WS 2014/15

- **Abwehrsystem gegen pathogene Keime: Makrophagen und dendritische Zellen** exprimieren **TLR** → erkennen **Nukleinsäuren** der pathogenen Keime

Hintergrund

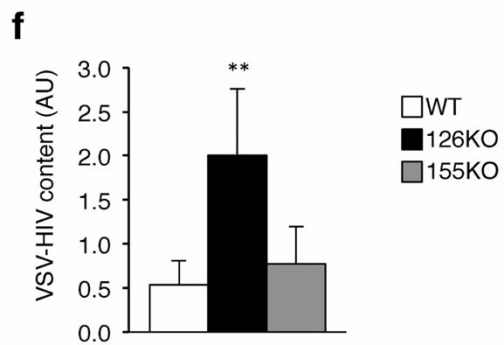
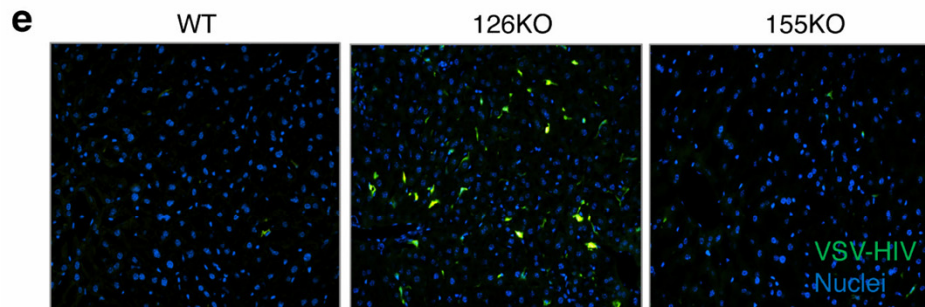
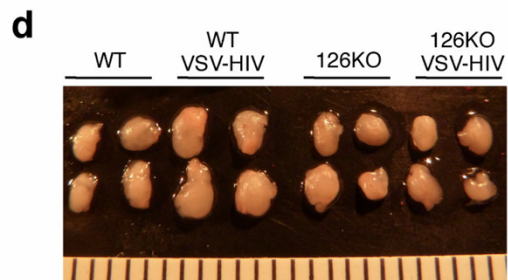
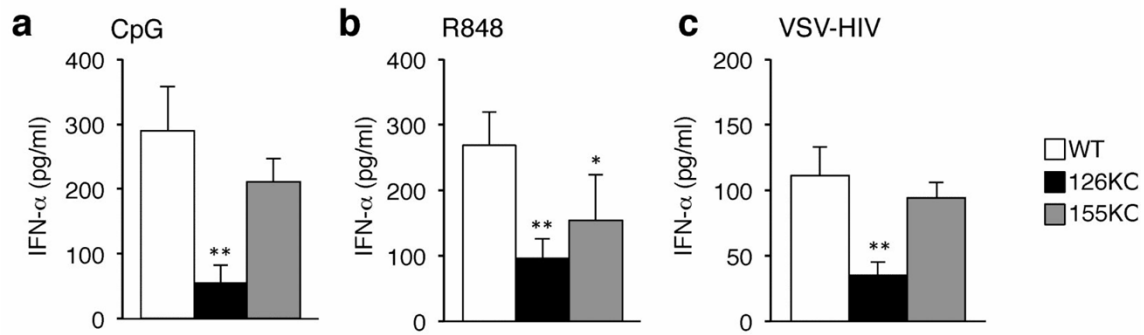
- **TLR7 und TLR9** erkennen **HIV** → **Komplexbildung** von Adapter-Protein-MyD88 + Kinase IRAK1 + Kinase IRAK 4 + E3 Ubiquitin Ligase TRAF6 → **Aktivierung von Transkriptionsfaktoren** z.B.: IRF-3,7 und 8; STAT 3 und 5 und NF- κ B → **Modulation bestimmter Gene** → **Produktion von IFN- α - und - β** und anderen proinflammatorischen Molekülen und **Förderung der Reifung von TLR-exprimierenden Zellen** → **Abwehr einer HIV-Infektion der Zelle**

- **Micro-RNAs** = kurze, nicht-kodierende RNAs
- **microRNA-126:** v.a. durch Endothelzellen exprimiert, kontrolliert Angiogenese

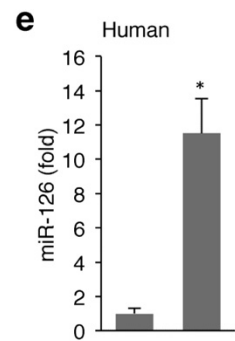
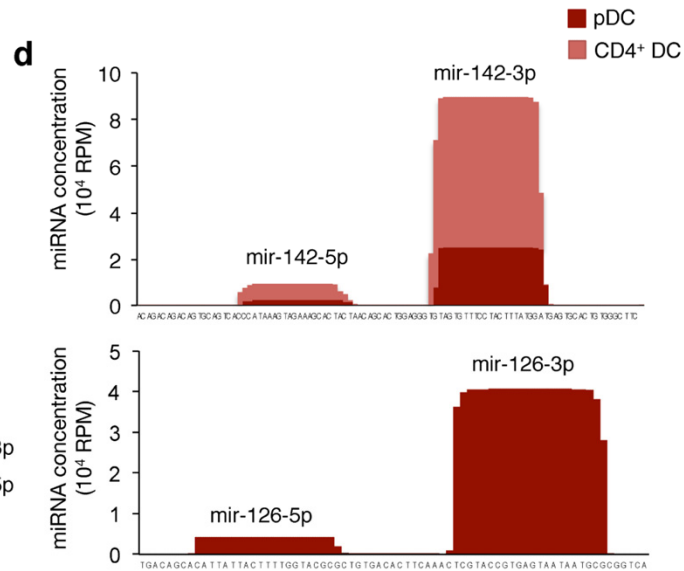
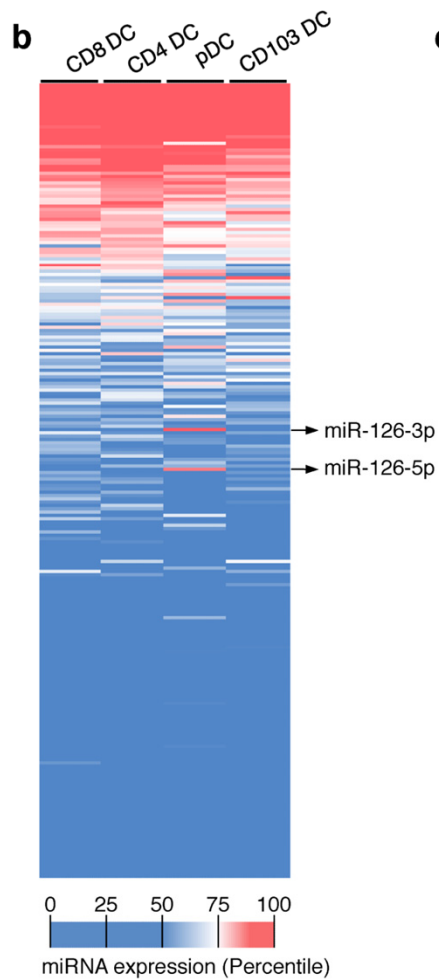
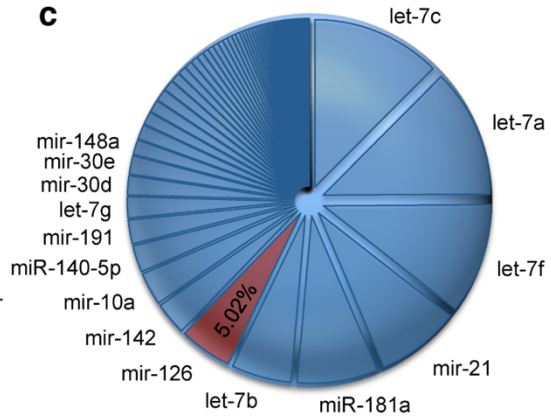
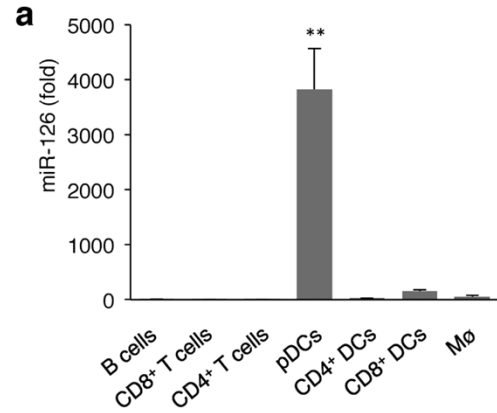
Fragestellung

Gibt es eine mRNA, die die Grundbedingungen für die Reaktionsfreudigkeit eines Wirten gegenüber pathogenen Keimen im steady state (vor einer Infektion) schafft?

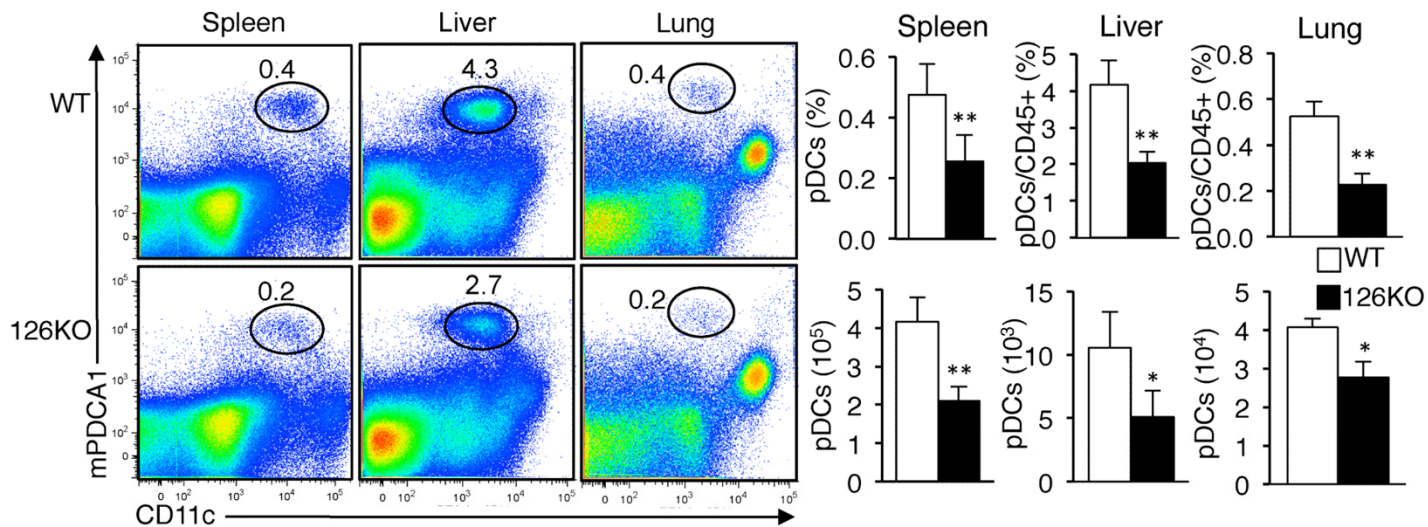
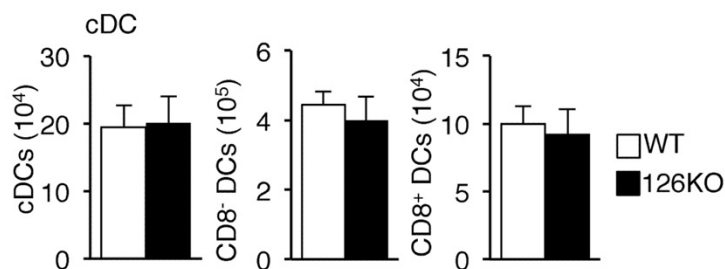
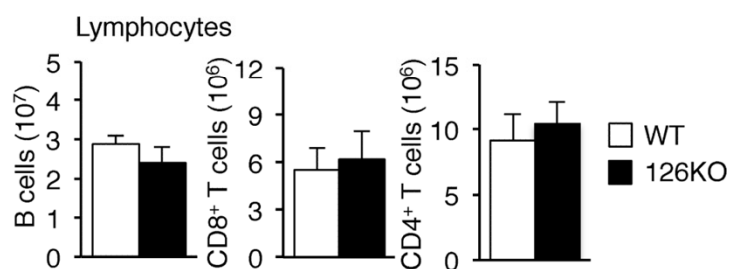
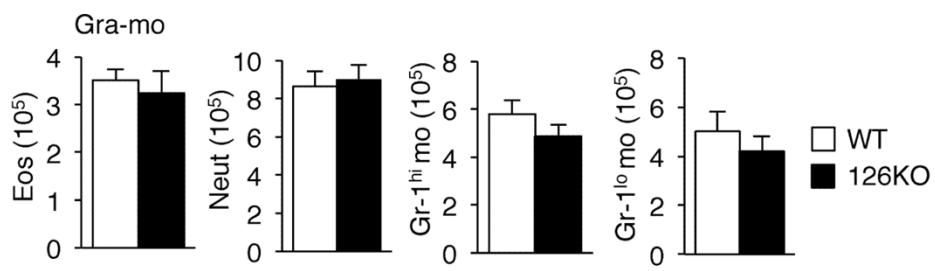
MiRNA-126 ist notwendig für die angeborene Immunreaktion gegen Nukleinsäuren.



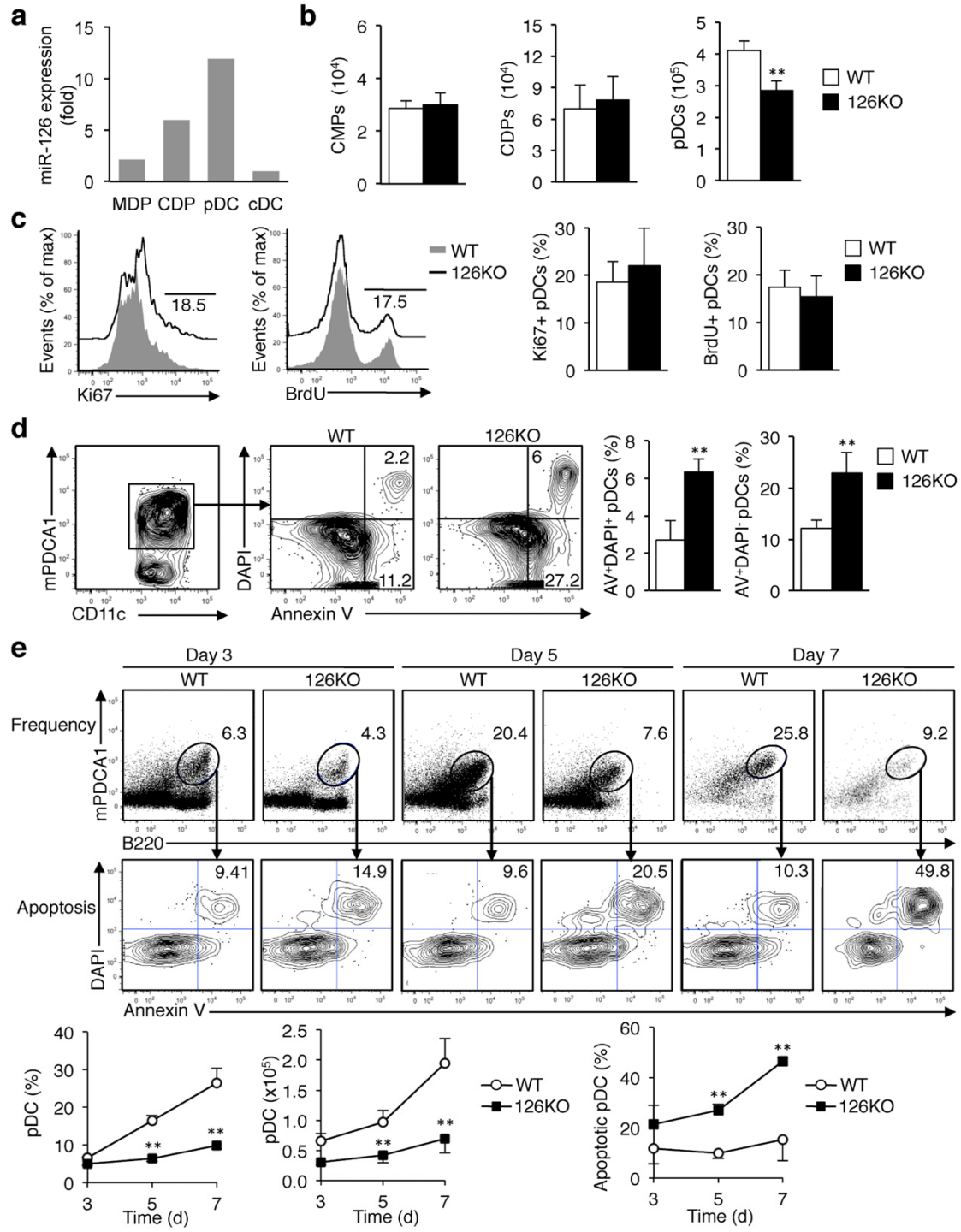
**pDCs exprimieren eine hohe
Konzentration an miR-126.**



MiR-126 kontrolliert die pDC- Homöostase.

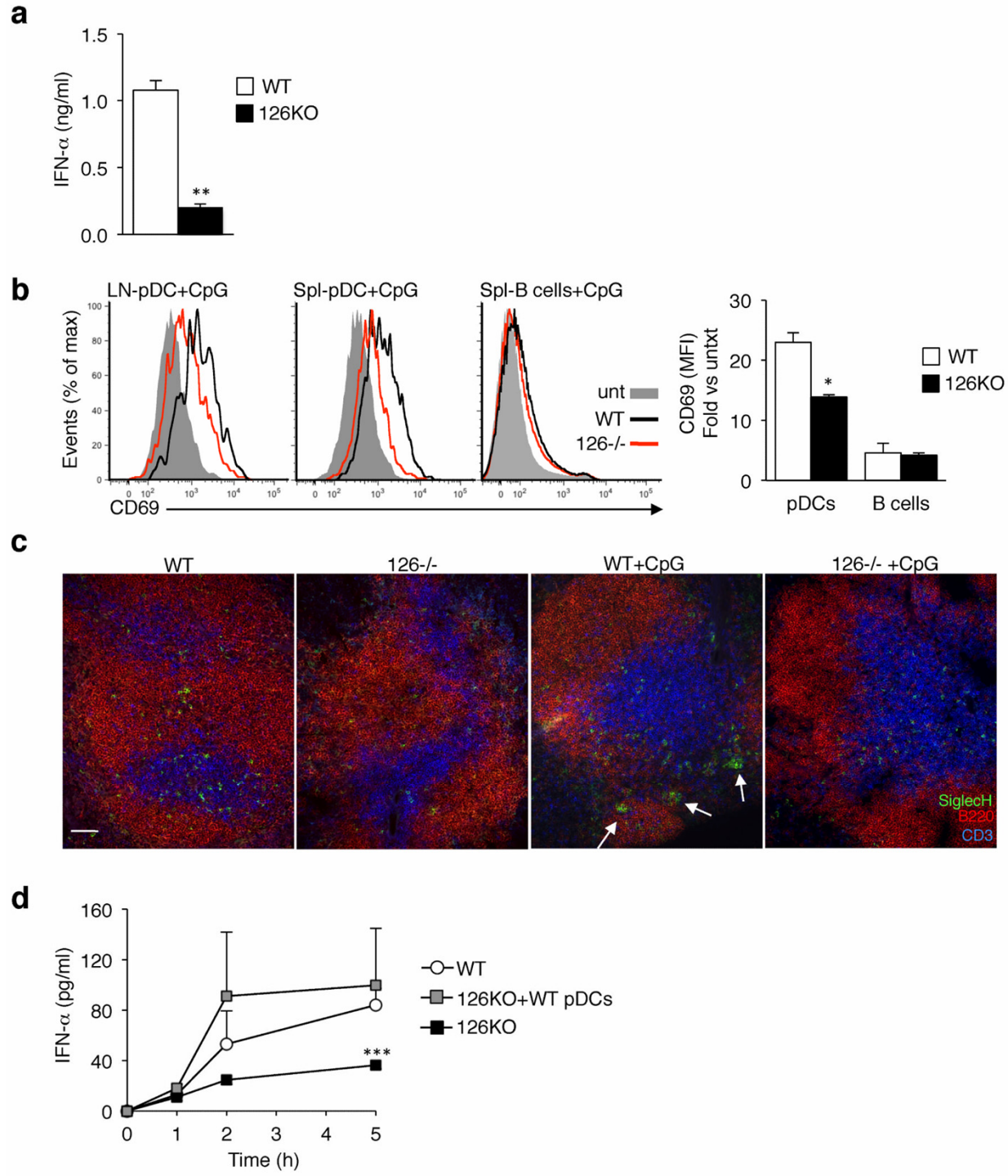
a**b****c****d**

**MiR-126 reguliert das Überleben
von pDCs.**



MiR-126 ist notwendig für eine normale Funktion von pDCs.

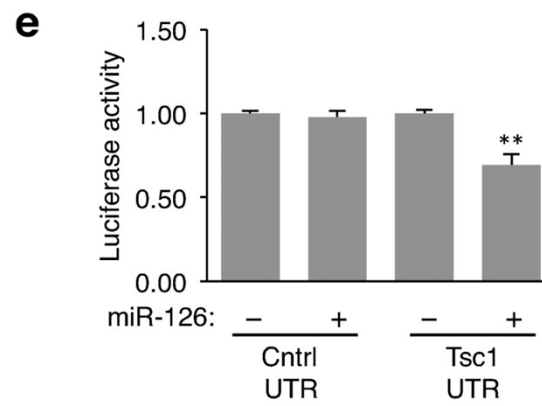
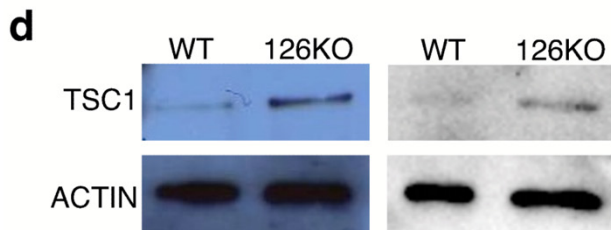
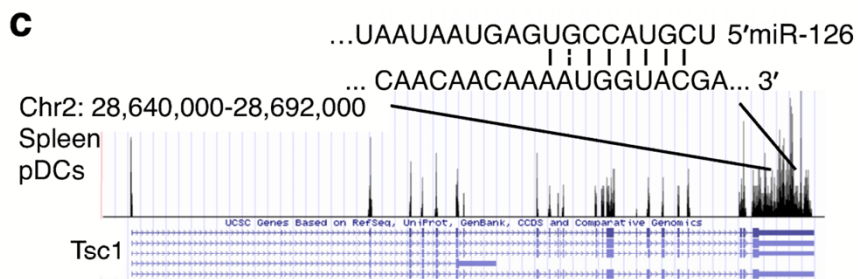
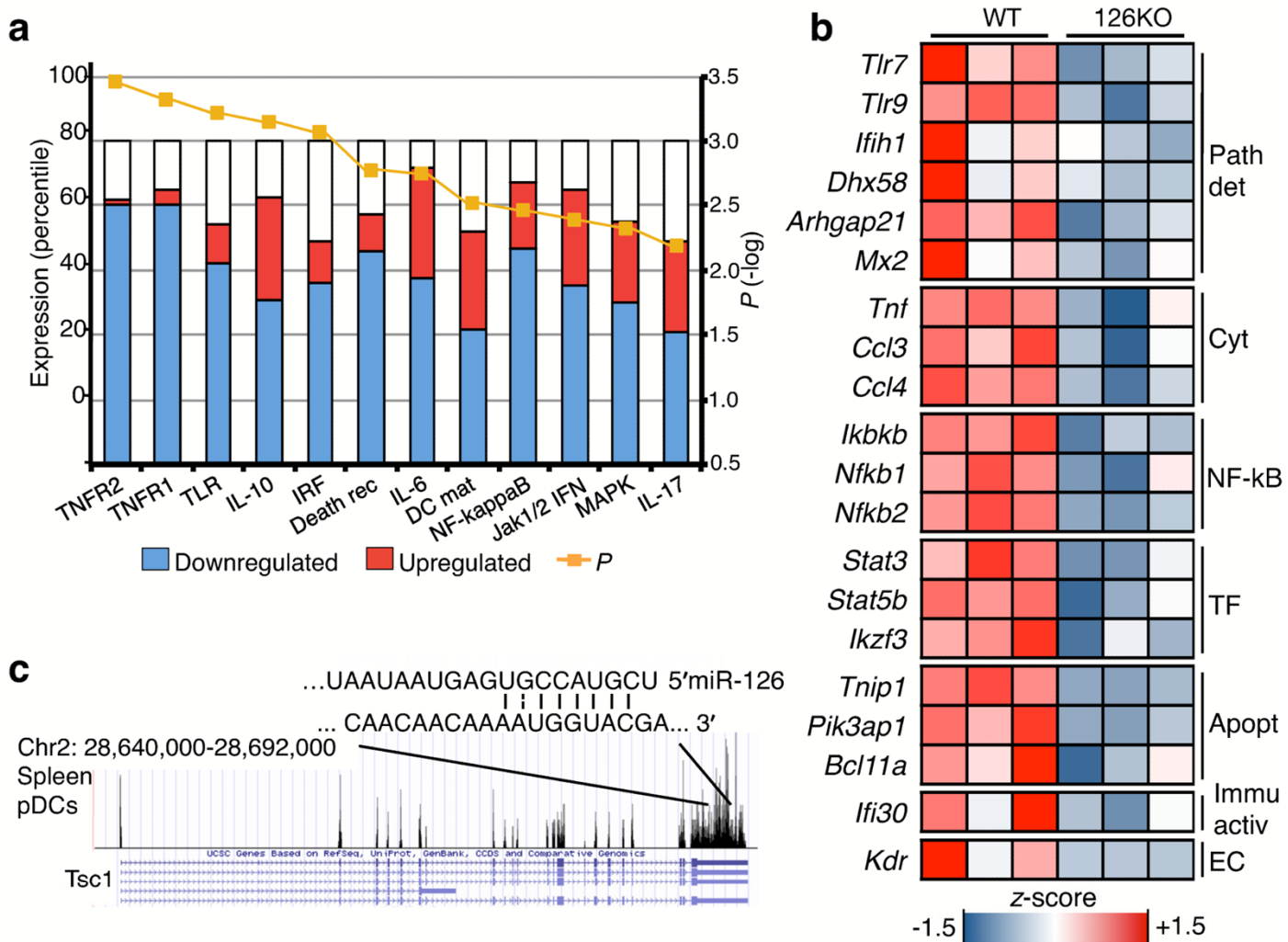
WT pDCS stellen die IFN- α -Produktion in Knock-Out-Mäusen wieder her.



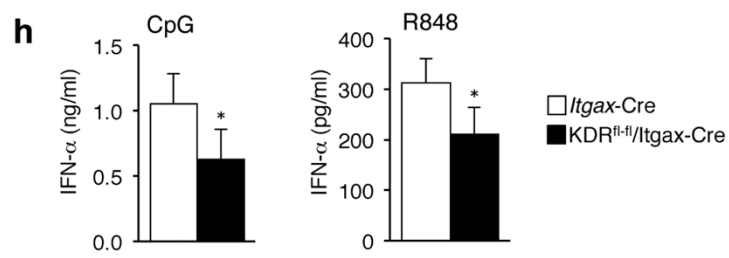
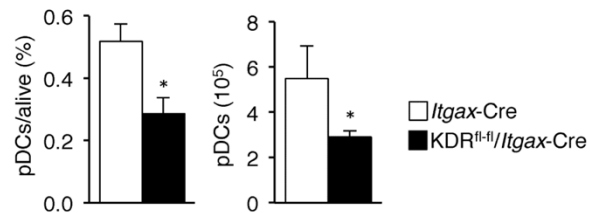
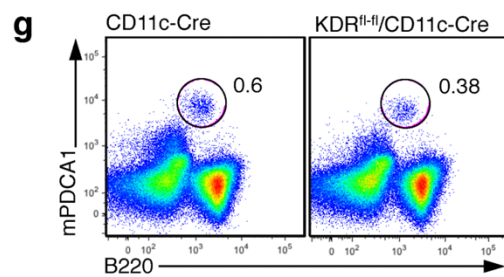
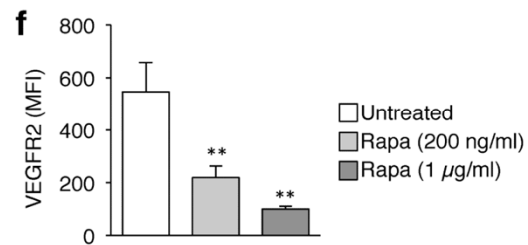
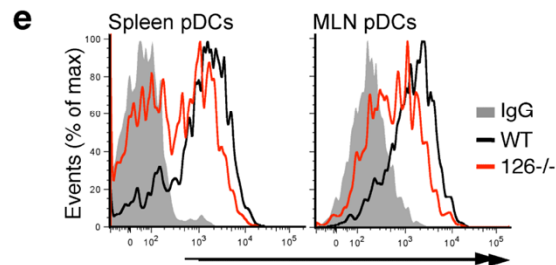
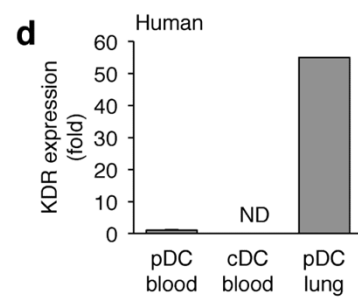
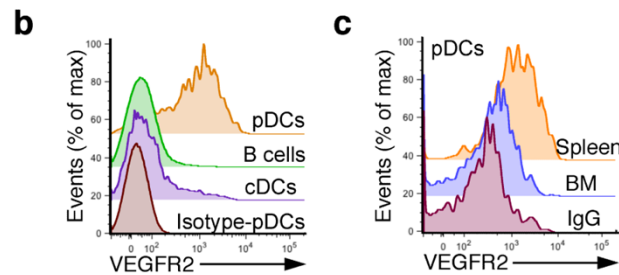
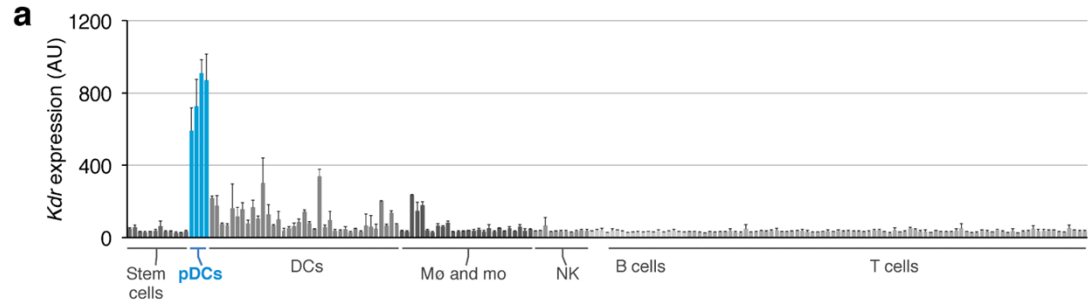
Ergebnisse

Knock-Out-Mäuse zeigen eine reduzierte angeborene Immunantwort.

MiR-126 supprimiert die Translation von Tsc1.



**Verlust von Kdr entspricht zum Teil
Fehlen von miR-126.**



Zusammenfassung

- im Ruhezustand → miR-126 kontrolliert **Bereitschaft der pDCs pathogene Keime zu registrieren und darauf zu reagieren**
- miR-126 kontrolliert **pDC Homöostase und Funktion**
- miR-126 kontrolliert die **Häufigkeit von pDC durch Kontrolle des Überlebens von pDCs**

Zusammenfassung

- miR-126 reguliert die **angeborene Immunantwort auf Pathogen-assoziierte Nukleinsäuren**
- miR-126-Knock-out Mäuse → **signifikant niedrigere IFN- α -Produktion** nach ssRNA, CpG DNA und HIV-Injektion
- pDCs von Knock-Out-Mäusen → **geringere Expression von für die natürliche Immunantwort notwendigen Genen**

Zusammenfassung

- miR-126 kann **TSC1** direkt unterdrücken → **erhöhte mTOR-Aktivität** → **erhöhtes pDC-Überleben und verstärkte TLR9-Reaktion** (→ Kontrolle der VEGFR2-Menge durch miR-126)
- pDCs exprimieren reichlich **VEGFR2** (stimuliert durch miR-126 und mTOR) → VEGFR-Signalkaskade **hemmt TSC1** → **erhöhte mTOR-Aktivität** → VEGFR2 wichtig für **pDC Homöostase und Funktion**

Ausblick

- **Effekte von VEGFR2-Blockern** z.B.:
Bevacizumab (Avastin®) auf pDCs und die
angeborene Immunantwort
- Beteiligung von dysregulierter miR-126 an
Ätiologie von Autoimmunerkrankungen
(pDCs wichtig für autoimmunologische Prozesse
→ miR-126 in Blut von SLE-Patienten)
- **Therapie von Krebs und
Autoimmunerkrankungen**

**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!**