

## **Zusammenfassung der eingereichten Publikation (Auger et al., Nature 2024)**

Aufgrund ihrer potenten anti-inflammatorischen Eigenschaften, zählen therapeutische Glukokortikoide wie Prednisolon oder Dexamethason zu den am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln in der modernen Medizin. Zu den Indikationen für eine Glukokortikoid-Therapie zählen v.a. chronisch-entzündliche und allergische Erkrankungen. Obwohl Glukokortikoide weiterhin zu den potentesten anti-inflammatorischen Substanzen zählen die der Medizin zur Verfügung stehen und breit eingesetzt werden, wird ihre Verwendung durch zahlreiche systemische Nebenwirkungen wie Diabetes oder Osteoporose eingeschränkt. Die Glukokortikoid-vermittelte Induktion der Genexpression erfolgt über Bindung an den Glukokortikoid Rezeptor, einem durch Liganden aktivierten Transkriptionsfaktor der u.a. Enzyme der Gluconeogenese reguliert. Die molekularen Grundlagen der anti-inflammatorischen Effekte von Glukokortikoiden sind hingegen weniger gut verstanden.

Unsere aktuellen Daten zeigen überraschenderweise, dass Glukokortikoide nicht nur die inflammatorische Genexpression hemmen, sondern auch unmittelbare Effekte auf den mitochondrialen Energiestoffwechsel von Immunzellen ausüben. Durch eine direkte (nicht-genomische) Aktivierung des Pyruvatdehydrogenase Enzymkomplexes kontrollieren Glukokortikoide die Aktivität des Citratzyklus in pro-inflammatorischen Makrophagen und induzieren so eine grundlegende Änderung des metabolischen Profils der Zelle. Eine Konsequenz ist u.a. eine vermehrte Produktion des anti-inflammatorischen Metaboliten Itakonats, welcher Citratzyklus-abhängig im Mitochondrium produziert wird. Unsere Daten belegen, dass die Glukokortikoid-vermittelte Aktivierung des Citratzyklus und die daraus resultierende Produktion von Itakonats wesentlich zur anti-inflammatorischen Wirkung von Glukokortikoiden beiträgt. Diese Daten konnten sowohl in murinen, als auch in menschlichen Zellen sowie in präklinischen Mausmodellen entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Asthma bestätigt werden.

Die vorliegende Arbeit (Auger et al., Nature 2024) trägt somit wesentlich zum besseren Verständnis der anti-inflammatorischen Wirkung von Glukokortikoiden, als weiterhin wichtigste anti-inflammatorische Substanzgruppe, bei. Entsprechend können diese Untersuchungen für die Entwicklung neuer Gruppen von nebenwirkungsarmen anti-inflammatorischen Pharmaka wegberreitend sein.