

Jörg Ovens

Dr. med.

Untersuchung der durch Proteasom-Inhibitoren vermittelten immunsuppressiven Effekte auf humane Dendritische Zellen

Geboren am 10.05.1973 in Regensburg

Staatsexamen am 22.10.2003 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Cord Naujokat

Das Proteasom steht im Zentrum des komplexen Ubiquitin-Proteasom-Systems, für dessen Entdeckung 2004 der Nobelpreis für Chemie verliehen wurde. Es handelt sich um eine große multikatalytische Protease, die im Zellplasma und Kern aller Zellen vorkommt. Sein proteolytisches Zentrum besteht aus drei enzymatischen Untereinheiten, von denen die $\beta 5$ -Untereinheit mit chymotryptischer Enzymaktivität (CPA) die wichtigste darstellt. Die Aufgabe des Proteasoms besteht in der spezifischen Proteolyse zellulärer Proteine. Hierdurch nimmt es eine zentrale Rolle bei der Regulation essentieller zellulärer Prozesse wie Zellzyklus, Proliferation und Differenzierung ein. Ferner ist es an der Initiierung und Modulation der Immunantwort entscheidend beteiligt. Diese Eigenschaft macht es zu einem interessanten molekularen Ziel in der Therapie immunologisch bedingter Erkrankungen. In vitro Ergebnisse und erste Therapiestudien mit Proteasom-Inhibitoren an Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bzw. im Rahmen von Knochenmark- und soliden Organtransplantationen lieferten viel versprechende Ergebnisse. Wenngleich die Effekte von Proteasom-Inhibitoren auf Tumorzellen und auf T-Lymphozyten von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben wurden, so ist deren Wirkung auf Dendritische Zellen kaum untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Inhibition des Proteasoms zu einer Suppression von relevanten Immunfunktionen in Dendritischen Zellen führt. Zu diesem

Zweck wurde die proteasomale CPA in Dendritischen Zellen durch die CPA spezifischen Proteasom-Inhibitoren Bortezomib, Epoxomicin und Lactacystin inhibiert.

Es zeigte sich, dass die Hemmung der CPA zu einer verminderten Expression wichtiger kostimulatorischer Rezeptoren (CD40, CD80, CD86), von MHC Klasse-II sowie der Endozytose-Rezeptoren CD206 und CD209 führte. In Übereinstimmung hiermit war die Antigenaufnahme durch Rezeptor-vermittelte-Endozytose deutlich beeinträchtigt.

Im Weiteren wurde der NF- κ B Signalweg untersucht. Die Inhibition der proteasomalen CPA verhindert die Proteolyse des NF- κ B Inhibitors I κ B α . I κ B α bildet einen Komplex mit NF- κ B und verhindert so dessen Translokation in den Nukleus. Der CPA-spezifische Proteasom-Inhibitor Bortezomib inhibierte die Translokation der beiden Transkriptionsfaktoren RelA und RelB in den Nukleus und führte zu deren Akkumulation im Zytoplasma.

Zum einen besteht zwischen dem NF- κ B Signalweg und der Apoptose der Zelle eine enge Verbindung, zum anderen induziert die Inhibition der proteasomalen CPA durch die Dysregulation von Zellzyklus und Differenzierung ihrerseits Apoptose. Entsprechend führte die Inhibition der CPA durch Bortezomib, Epoxomicin und Lactacystin in Dendritischen Zellen unterschiedlicher Reifungsstadien zur Induktion von Apoptose. Alle diese einzelnen Effekte führen in ihrer Summe zu einem funktionellen Defizit der Dendritischen Zelle, das sich im [3H]-Thymidin-Proliferationsassay in einer supprimierten T-Zell Antwort widerspiegelte.

Zusammengefasst wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass die CPA des Proteasoms für Dendritische Zellen von essentieller Bedeutung ist. Die Hemmung der CPA beeinträchtigt die Dendritische Zelle in ihrer immunologischen Funktion und induziert Apoptose. Dies resultiert in einer supprimierten Stimulation von Lymphozyten. Die Inhibition Dendritischer Zellen durch CPA-spezifische Proteasom-Inhibitoren stellt einen neuen, viel versprechenden Ansatz in der Transplantationsmedizin wie auch in der Therapie von Autoimmunerkrankungen dar.