

Sigrid Möller  
Dr. med.

## **Pharmakologische Modulation der Funktion immunregulatorischer T-Zellen bei Patienten mit Multipler Sklerose**

Geboren am 4. November 1977 in Wedel  
Staatsexamen am 7. November 2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann

$CD4^+25^{\text{high}}$ -  $T_{\text{reg}}$  spielen u.a. in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen eine wichtige Rolle. Für verschiedene dieser Erkrankungen, wie auch der Multiplen Sklerose, einer mutmaßlich autoimmunvermittelten demyelinisierenden Erkrankung des ZNS, konnte eine verminderte suppressive Funktion der  $T_{\text{reg}}$  gegenüber der Proliferation der  $T_{\text{eff}}$  in Ex-vivo-Suppressionstests nachgewiesen werden.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von immunmodulatorischen Medikamenten (IFN- $\beta$  sowie GA), die bei MS zu einer Schubreduktion führen, auf die suppressive Funktionsfähigkeit der  $T_{\text{reg}}$  untersucht. Dazu wurden die  $T_{\text{reg}}$  von 23 Patienten mit schubförmiger MS während der erstmaligen Einstellung auf IFN- $\beta$  bzw. GA vor Beginn der Therapie sowie zu mehreren Zeitpunkten im Verlauf des ersten Jahres auf ihre suppressive Funktion untersucht. Die aus dem peripheren Blut der Patienten isolierten  $T_{\text{reg}}$  wurden in In-vitro-Proliferations- und Suppressionstests sowie am Durchflusszytometer untersucht. Zusätzlich wurde die relative *FOXP3*-mRNA-Menge in den  $T_{\text{reg}}$  und  $T_{\text{eff}}$  bestimmt.

Zusätzlich wurden  $T_{\text{reg}}$  und  $T_{\text{eff}}$  von 41 gesunden Probanden nach Isolation aus dem peripheren Blut in vitro direkt dem Einfluss von IFN- $\beta$ , GA,  $\beta$ -Östradiol sowie TGF- $\beta$  ausgesetzt. Anschließend wurde ihre suppressive Funktion geprüft.

Die suppressive Funktion der  $CD4^+25^{\text{high}}$ -  $T_{\text{reg}}$  der MS-Patienten verbesserte sich unter der immunmodulatorischen Therapie. Zu jeweils einem Zeitpunkt kam es unter der Therapie mit IFN- $\beta$  sowie mit GA zu einer signifikanten Verbesserung der suppressiven Funktion der  $T_{\text{reg}}$ . Die *FOXP3*-mRNA-Expression der  $T_{\text{reg}}$  blieb im Verlauf stabil. Eine Resistenz der  $T_{\text{eff}}$  konnte ausgeschlossen werden. Als weitere pharmakologische Wirkung zeigte sich in der IFN- $\beta$ -Gruppe eine Leukopenie sowie eine Lymphopenie, der Anteil der  $T_{\text{reg}}$  an den  $CD4^+$ -Zellen blieb jedoch konstant. In der GA-Gruppe kam es bei konstanten Leukozyten- und Lymphozytenzahlen zu einem Anstieg dieses Anteils.

Die direkte Zugabe der unterschiedlichen Substanzen zu den  $T_{\text{reg}}$  der gesunden Probanden in vitro führte ebenso zu einer verbesserten suppressiven Funktion der  $T_{\text{reg}}$ . Dabei kam es im Falle des GA zu einer signifikanten Verbesserung,  $\beta$ -Östradiol und TGF- $\beta$  führten zu einer hoch signifikanten Zunahme der suppressiven Kapazität. Die Proliferation der  $T_{\text{eff}}$  verminderte sich unter dem Einfluss des IFN- $\beta$  signifikant, die übrigen Substanzen veränderten die Proliferation der  $T_{\text{eff}}$  nicht relevant.

Es konnte daher gezeigt werden, dass IFN- $\beta$  und GA einen positiven Einfluss auf die suppressive Funktion der  $T_{\text{reg}}$  von MS-Patienten besitzen. Dieser Einfluss könnte zur

Wirksamkeit dieser beiden Medikamente beitragen. Zusätzlich lassen sich die  $T_{reg}$  pharmakologisch auch direkt in vitro in ihrer Funktion verbessern. In weiteren Studien sollte geklärt werden, ob diese selektive Funktionssteigerung der  $T_{reg}$  therapeutisch genutzt werden kann, um neue, spezifischere Behandlungsmethoden in der Therapie der MS zu entwickeln.