



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Über die Wirkung von Atorvastatin auf die Differenzierung  
dendritischer Zellen**

Autor: Caroline Regina Wodilla, geb. Anslinger  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die Therapie von Autoimmunerkrankungen und Allergien beruht ebenso wie die nach Organtransplantationen auf einer breiten unspezifischen Immunsuppression, die nicht nur gravierende Nebenwirkungen sondern auch enorme Kosten verursacht. Die Erforschung neuer Möglichkeiten der Immunmodulation ist daher aus ökonomischer wie auch aus patientenorientierter Sicht von immenser Bedeutung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Ausreifung dendritischer Zellen (DC) durch Statine inhibiert werden kann. In dieser Dissertation wurde deshalb die immunmodulatorische Wirkung von Atorvastatin (AT) auf die Differenzierung von DC an einem In-vitro-Modell untersucht. In der Lichtmikroskopie zeigten die Zellen unter Einfluss von AT deutlich weniger ausgeprägte dendritische Fortsätze als die korrespondierenden Medium-Zellen. Die mRNA-Expression von Cofilin änderte sich bei der Differenzierung zu immaturren DC (iDC) nicht. Cofilin und p-Cofilin wurden auf Protein-Ebene jedoch in den Medium-Kulturen im Verlauf stärker exprimiert als in den AT-Kulturen. Folglich könnte AT den Abbau der beiden Proteine beschleunigen und somit die Ausbildung der Zellfortsätze inhibieren. Bei der Aktivierung von DC spielen Proteine der CIS-SOCS-Familie eine wichtige Rolle. Die mRNA-Expression von SOCS 1, 2 und 3 war bei der Reifung zu iDC durch AT nicht beeinflussbar. Durch Stimulation mit einem Zytokin-Cocktail reiften die iDC zu mDC (mDC) heran. Die mRNA-Expression von SOCS 1 und CIS wurde durch AT nicht beeinflusst, wohingegen die Expression von SOCS 2 gehemmt wurde. SOCS 2 kann möglicherweise negative Regulatoren von Signalkaskaden wie SHP-1 und MKP-1 abbauen. Zudem kontrolliert es auch den negativen Regulator SOCS 3 und regt bestimmte Zytokinsignalkaskaden an. Daher könnte eine verminderte Expression von SOCS 2 durch AT die Reifungsprozesse in DC inhibieren. Bei den Negativkontrollen in der Durchflusszytometrie wurde die Zunahme von Größe und Komplexität der reifenden DC durch AT dosisabhängig gehemmt. Die Expression von CD1a und CD206 wurde bei der Differenzierung zu iDC hochreguliert; AT konnte diesen Effekt inhibieren und könnte somit immunsupprimierend wirken. Die Expression von CD14, 16, 32, 46, 64 und 89 wurde im Laufe der Differenzierung zu iDC herabreguliert. CD14, 16 und 46 wurden durch AT dabei nicht beeinträchtigt. CD32 und 64 wurden bei Zugabe von AT verstärkt exprimiert; sie könnten jedoch eine inhibitorische Wirkung auf die Ausreifung von DC ausüben. Die Ergebnisse für CD89 lassen die Vermutung zu, dass AT in niedrigeren Konzentrationen die Expression hemmt und somit immunsupprimierend wirken könnte, wohingegen bei höheren Konzentrationen eher das Gegenteil der Fall sein könnte. Mit LPS oder einem Zytokin-Cocktail wurden iDC zur Differenzierung zu mDC stimuliert. Es ergaben sich bezüglich der Stimulationsart keine gravierenden Unterschiede; die Expression von CD54, 80 und 86 wurde in beiden Fällen heraufreguliert. CD40 wurde jedoch nur nach LPS-Stimulation stärker exprimiert, was wahrscheinlich auf das Vorhandensein von anti-CD40 in unserem Zytokin-Cocktail zurückzuführen ist; dennoch regulierte eine Teilpopulation der Cocktail-stimulierten DC CD40 unter Einfluss von AT herunter. Die Expression von CD40, 54 und 86 bei den LPS-stimulierten DC konnte durch AT inhibiert werden, das somit immunsupprimierend wirken könnte. Bei Zytokin-stimulierten Zellen bewirkte AT jedoch keine Änderung der CD54- und CD86-Expression. Die CD80-Expression von LPS- und Zytokin-stimulierten DC wurde durch AT gehemmt, was ebenfalls auf einen immunsupprimierenden Effekt schließen lässt. CCR5 wurde durch LPS leicht hochreguliert; AT beeinflusste den Marker nicht. CCR7 wurde ebenfalls durch LPS hochreguliert und konnte durch AT gehemmt werden, was gleichfalls eine Immunsuppression bedeuten könnte. Die Expression von CD83 und HLA-DR wurde nach der Stimulation hochreguliert und konnte durch AT inhibiert werden; auch hier könnte sich folglich eine immunsupprimierende Wirkung ergeben. Zusammenfassend besitzt AT über verschiedenste Mechanismen ein immunsupprimierendes Potential, dass zukünftig weiter gezielt erforscht werden sollte.