

Simeon Alexander Iwantscheff
Dr. med.

Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 vermittelt die therapeutische Wirkung von Interferon- β im Tiermodell der Multiplen Sklerose

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung mit weltweiter Verbreitung. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht vollständig verstanden. Für den Pathomechanismus wird aber eine Beteiligung autoaggressiver T_H1 - und T_H17 -Zellen vermutet. Zu den etablierten Therapien gehört das immunmodulatorische Interferon- β (IFN- β). Sein Wirkmechanismus ist unbekannt. Es gibt Hinweise darauf, dass seine Effekte über das durch Interferone induzierbare und immunsuppressiv wirkende Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO), ein Schlüsselenzym im Tryptophan-Katabolismus, vermittelt sind.

Es war Ziel der Arbeit zu untersuchen, ob in der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), einem gängigen Mausmodell der MS, die therapeutische Wirkung von IFN- β über die IDO vermittelt wird.

In Versuchen mit IDO-defizienten Mäusen konnte gezeigt werden, dass IFN- β in Abwesenheit dieses Enzymes keine therapeutische Wirkung bei EAE entwickeln kann. Gleichzeitig mildert IFN- β bei Wildtyp-Tieren den Krankheitsverlauf signifikant. Versuche an knochenmarkschimären Mäusen zeigten, dass der Ort des IDO-vermittelten therapeutischen Effekts von IFN- β im Immunsystem und nicht im ZNS liegt. Da myelinspezifische T-Zellen, die im Rahmen der EAE-Vermittlung ins ZNS migrieren, in sekundären lymphatischen Organen wichtige Signale zur Reifung erhalten, liegt dort ein möglicher Ort für eine Interaktion mit der gesuchten Immunzelle, die den therapeutischen IFN- β -Effekt vermittelt. Eine IDO-Expression auf Stimulation mit IFN- β hin ließ sich bei *in vitro*-Untersuchungen dendritischen Zellen zuordnen.

Es konnte gezeigt werden, dass IFN- β die Proliferation myelinspezifischer T-Zellen unterdrückt. Dieses zeigt sich nur bei Versuchstieren mit einem IDO-positiven Genotyp, welcher essentiell für die Vermittlung der Proliferationshemmung zu sein scheint. Eine Verschiebung der T-Zell-Subpopulationen, die eine wichtige Rolle im EAE-Pathomechanismus spielen, findet hingegen nicht statt.

Nachdem bisher diskutierte Biomarker für das Ansprechen von MS-Patienten auf eine IFN- β -Therapie sich nicht bewähren konnten, könnte die IDO-Expression in Immunzellen ein lohnendes Ziel sein. Diese ist auf IFN- β -Stimulation hin in einigen Zelltypen erhöht. Die Versuche mit chimären Mäusen zeigen, dass Astrozyten und Mikroglia aufgrund ihrer Lokalisation nicht für die gesuchte Vermittlung in Frage kommen. Immunzellen wie dendritische Zellen und „myeloid derived suppressor cells“ (MDSC) dagegen schon. Für sie wurde eine starke IDO-Expression im Kontext ihrer immunsuppressiven Eigenschaften als wichtig beschrieben.

Die gezeigte Proliferationshemmung in T-Zellen ist unspezifisch. Der therapeutische Effekt von IFN- β scheint nicht über eine Verschiebung des Populationsmusters der T_H-Zellen vermittelt. Weder im ZNS noch in sekundären lymphatischen Organen ist eine Verschiebung zu den autoimmun aggressiveren T_H17-Zellen zu beobachten, wie in anderen Studien beschrieben.

Die bisher wenig erforschten Interaktionen zwischen dendritischen Zellen und MDSC scheinen ein vielversprechendes Untersuchungsziel zu sein, um den Zusammenhang zwischenIDO-Vermittlung der therapeutischen IFN- β -Wirkung weiter zu präzisieren und möglicherweise IDO als Biomarker zu etablieren. Dabei gilt es die Pleiotropie von IFN- β zu beachten.

Um das therapeutische Potential des Tryptophan-Stoffwechselweges effizient zu nutzen, müssen die verschiedenen Katabolite, die von IDO ihren Ausgang nehmen, differenziert auf ihre spezielle Wirkung und ihr Gleichgewicht untereinander hin untersucht werden.