

Silke Groh

Dr. med.

## **Der Einfluss gängiger immunsuppressiver Medikamente auf die Effektorfunktion humaner zytotoxischer T-Zellen.**

Einrichtung: Immunologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Yvonne Samstag

Immunsuppressiva spielen eine wichtige Rolle in der modernen Medizin zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und in der Transplantationsmedizin. Obwohl die meisten Immunsuppressiva schon lange auf dem Markt sind, ist ihre Wirkungsweise nicht gänzlich bekannt. In dieser Arbeit wurde die Auswirkung der gängigsten Immunsuppressiva auf einen wichtigen Teil der adaptiven Immunantwort untersucht, der T-Zell Effektorfunktion. Anders als in vorangegangenen Arbeiten wurden, zur besseren Vorhersagekraft für die klinische Bedeutung *in vivo*, die Experimente an humanen zytotoxischen T-Zellen unterschiedlicher Spender durchgeführt. Hierfür wurde zunächst ein neues Versuchssystem etabliert. In diesem wurde eine Reihe der klinisch bedeutsamsten Immunsuppressiva analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die meisten dieser Immunsuppressiva keinerlei Einfluss auf die Degranulation oder die Zielzell-Abtötung der  $T_z$  haben (Rapamycin, Azathioprin, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil).

Für Dexamethason hatte sich in der Arbeit hingegen ein Einfluss auf die  $T_z$ -Effektorfunktion gezeigt. Die Hemmung der Degranulation und der Zielzell-Abtötung fand auf geringem Niveau statt und war bei hoher Spendervariabilität nur teilweise signifikant. Damit bleibt die klinische Bedeutung unklar. Die beiden Calcineurininhibitoren CyclosporinA und FK506 führten in dieser Arbeit jeweils zu einer signifikanten Reduktion der Degranulation und damit verbunden zu einer signifikanten Hemmung der Zielzell-Abtötung. Auch hier fand die Hemmung auf einem geringen Niveau statt. Um eine genauere Aussage über die klinische Relevanz *in vivo* treffen zu können, wären *in vivo*-Experimente notwendig. Wie jedoch bereits erwähnt werden Immunsuppressiva in der Klinik meist über lange Zeiträume kontinuierlich eingesetzt, damit könnte auch ein geringer Effekt über den langen Zeitraum zu einer klinisch relevanten Wirkung beitragen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keines der momentan gängigen Immunsuppressiva zur vollständigen Hemmung der Effektorfunktion humaner  $T_z$  führt. Da dies jedoch ein bedeutender Vorgang im Immunsystem darstellt, ist es ein interessanter Ansatzpunkt neue Medikamente zu entwickeln, die in der Lage sind, speziell die Zytotoxizität der T-Zellen zu hemmen. Solche Medikamente könnten ergänzend mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt werden um so additive oder synergistische Effekte zu erzeugen und die Immunsuppression zu optimieren.