Jie Liang

Dr. sc. hum.

Sulforaphane Inhibits Inflammatory Responses of Primary Human T-cells by Increasing Reactive Oxygen Species and Depleting Glutathione

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Yvonne Samstag

In dieser Doktorarbeit wurde gezeigt, dass Sulforaphan auf primäre untransformierte menschliche T-Zellen immunsuppressiv wirkt. Es unterdrückte die durch Kostimulation induzierte Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, die Zytokinsekretion sowie die durch Chemokine induzierte Motilität primärer menschlicher T-Zellen, ohne dabei eine zytotoxische Wirkung zu zeigen. Insbesondere wurde die Expression von proinflammatorischen, TH17-assoziierten Genen verringert. Diese Effekte können auf die Redoxregulation durch Sulforaphan zurückgeführt werden, da i) Sulforaphan reaktive Sauerstoffspezies induzierte und gleichzeitig Glutathion in primären, humanen T-Zellen verringerte und darüber hinaus ii) die immunsuppressive Wirkung von Sulforaphan durch thiolhaltige Antioxidantien aufgehoben werden konnte. Diese Hemmung der T-Zellfunktionen könnte hilfreich sein, um Autoimmunkrankheiten, beispielsweise rheumatoide Arthritis, zu behandeln.

Die Tatsache, dass Sulforaphan eine unterschiedliche Wirkung auf primäre T-Zellen (Verringerung von Glutathion und Immunsuppression) und maligne T-Zell Leukämiezellen (Erhöhung von Glutathion und Zytotoxizität) zeigte, ist ebenfalls von hoher klinischer Bedeutung. Es ist unabdingbar zu berücksichtigen, dass sowohl der Zelltod von Tumorzellen als auch eine funktionierende Immunantwort essentiell für die Tumorabwehr sind. Deswegen ist es aus Zellkulturexperimenten schwer vorherzusehen, ob Sulforaphan für Krebspatienten nützlich oder schädlich wäre. Die vorliegenden Ergebnisse, dass Sulforaphan immunsuppressiv auf untransformierte, humane T-Zellen wirkt, könnten erklären, warum eine Behandlung mit Sulforaphan, wie in mehreren klinischen Studien gezeigt wurde, bei Krebspatienten zu keiner Verbesserung der Krankheitsschwere führte, obwohl in-vitro Experimente mit Tumorzellen, zum Beispiel Brustkrebs- und Leberzellkarzinomzellen, deutlich auf antitumorale Eigenschaften von Sulforaphan hinwiesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Arbeit einen bisher unbekanntem molekularen Mechanismus aufdeckte, der erklärt, wie Sulforaphan die Aktivierung von T-Zellen kontrolliert und insbesondere auch T_H17 -assoziierte Gene beeinflusst: Sulforaphan ist in der Lage, in primären, humane T-Zellen ein prooxidatives Milieu zu schaffen. Es hemmt die durch Kostimulation induzierte T-Zellaktivierung und -proliferation durch die Verringerung des intrazellulären Glutathion und die Oxidation von Proteinen an redox-aktiven Cysteinresten (z.B. signal transducer and activator of transcription 3). Hervorzuheben ist, dass Sulforaphan auch in Lymphozyten von Patienten mit rheumatoider Arthritis die Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies erhöhte und die Produktion von T_H17 -Zytokinen hemmte. Dies deutet darauf hin, dass Sulforaphan aufgrund seiner pro-oxidativen immunsuppressiven Effekte eine neue therapeutische Option für die Behandlung von chronischen, T_H17 -assoziierten Krankheiten, wie beispielsweise rheumatoide Arthritis, bieten könnte. Gleichzeitig könnte es während einer T-Zell-Immuntherapie von Krebs, bei der die T-Zell-vermittelte Abwehr von Tumoren eine entscheidende Rolle spielt, möglicherweise störend sein.