



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Immunmodulatorische Wirkung von Amphotericin B auf die Effektorfunktionen von zytotoxischen T-Lymphozyten

Autor: Simon Philipp Walter
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. T. Nichterlein

Getestet wurden diverse Antimykotika, stellvertretend für ihre Substanzgruppen, auf etwaige immunmodulatorische Wirkungen bei zytotoxischen T-Lymphozyten. Einzige Substanzklasse, bei der derartige Effekte zu finden waren, sind die Polyene und hier vor allem das Amphotericin B (AmB).

Unsere Ergebnisse unterscheiden sich insofern wesentlich von den bereits veröffentlichten Effekten des AmB, als dass sie eine Beeinflussung nicht wie bisher nur der Proliferationsphase, sondern direkt der Effektorfunktionen und zwar speziell von CD8⁺-T-Lymphozyten zeigen.

AmB reduzierte noch in therapeutischen Dosen (2-3 µg/ml) die Fähigkeit von zytotoxischen T-Lymphozyten zur Lyse von Target-Zellen, was sich in unseren in vitro Versuchen in einer reduzierten ⁵¹Cr-Freisetzung darstellte. Darüber hinaus hemmte das AmB auch die Synthese von IFN-γ, einem Marker für die Aktivierung der T-Lymphozyten. Im weiteren Verlauf war es ferner möglich zu zeigen, dass AmB einerseits selektiv die Antigen-Prozessierung stört, andererseits aber auch, und das unabhängig von der Antigen-Prozessierung und sogar unabhängig vom antigenen Stimulus, direkt die Perforin vermittelte Lyse. Beide Mechanismen wurden separat nachgewiesen und erwiesen sich zudem als additiv. AmB hemmt also zum Einen direkt die Perforin vermittelte Lyse von Target-Zellen, zum Anderen stört es aber auch die Antigen-Prozessierung der Makrophagen.

Für die Klinik, mit ihrer stetig steigenden Zahl immungeschwächter Patienten, hieße dies, dass im Rahmen bisheriger Therapiekonzepte für die Behandlung systemischer Mykosen eventuell durch den Einsatz von AmB der Weg für bestimmte exogene (Listeriose) und vor allem für eine Vielzahl latenter endogener Infektionen (Viren, Toxoplasmen) gebahnt werden könnte.