

Zusammenfassung

Jacqueline-Denise Ziegler

Dr. med.

The effect of Piperlongumine on the redox regulation of T-cells

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Yvonne Samstag

Bei dem Alkaloid Piperlongumin handelt es sich um eine aus *Piper longum* linn. isolierte, prooxidative Substanz mit vielfältiger pharmakologischer Wirksamkeit. Bisher wurde PL vor allem im Hinblick auf seine potentielle Eignung als Medikament in der Tumorthherapie erforscht. In den letzten Jahren ergaben sich jedoch auch Hinweise, vor allem aus Mausmodellen und Experimenten mit humanen fibroblastenähnlichen Synoviozyten, dass PL bei Autoimmunerkrankungen wirksam sein könnte. T-Zellen, vor allem Th17 Zellen, spielen eine Hauptrolle in der Pathogenese verschiedener Autoimmunkrankheiten, wie beispielsweise rheumatoider Arthritis oder systemischem Lupus erythematoses. Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden Dissertation der Effekt von PL auf humane T-Zellen, die aus peripherem Blut isoliert wurden, untersucht und dieser mit dem Einfluss der Substanz auf die humane T-Zell-Leukämie-Zelllinie Jurkat verglichen werden, wobei das Hauptaugenmerk auf der Beeinflussung der intrazellulären Redox-Homöostase sowie der Aktivierung und Funktion der T-Zellen lag. Es konnte gezeigt werden, dass PL nicht zytotoxisch auf PBT wirkte, aber in Jurkat T-Leukämie-Zellen zu Apoptose führte. Hinsichtlich der prooxidativen Wirkung von PL stellte sich heraus, dass PL sowohl in PBT als auch in Jurkat T-Leukämie-Zellen die intrazelluläre ROS-Konzentration erhöhte, aber nur in T-zellen wurde der intrazelluläre Glutathiongehalt durch die Substanz verringert. Zudem konnte in PBT die Inhibition der Zellaktivierung, die durch Messung der Aktivierungsmarker CD69 und CD25 erfasst wurde, nur durch das thiolhaltige Antioxidans N-Acetylcystein (NAC) oder Glutathion,

nicht aber durch andere Antioxidantien aufgehoben werden. Des Weiteren konnten auch alle anderen Effekte von PL durch NAC kompensiert werden, was auf die Bedeutung der Wechselwirkung von PL mit Glutathion für den Effekt auf die Aktivierung und Funktion von T-Zellen hinweist. Zudem wurden auch T-Zell-Funktionen, wie die Zytokinausschüttung, verringert. Des Weiteren wurde auch die Phosphorylierung von STAT5 und L-Plastin vermindert. Da PL selektiv die Differenzierung von TH1 und TH17, nicht aber Th2 Zellen, hemmte sowie die Phosphorylierung des für die Entwicklung von Th17 Zellen wichtigen Transkriptionsfaktors STAT3 verringerte, könnte die Substanz möglicherweise einen positiven Einfluss auf Th1/Th17 vermittelte Autoimmunerkrankungen haben. Dieser Punkt wurde weiterhin dadurch unterstrichen, dass PL auch hemmende Effekte auf T-Zellen in Blutproben von Patienten mit Autoimmunerkrankungen zeigte. Experimente mit einer längeren PL-Vorinkubationszeit deckten weitere hemmende Effekte auf. Die Ausbildung einer immunologischen Synapse und das Calciumsignal wurden durch PL abgeschwächt. Ein etwas schwächeres Calciumsignal wurde auch in Jurkat T-Leukämie-Zellen beobachtet. Eine weitere durch PL in beiden Zelltypen beeinträchtigte Funktion war die Migration, was sich in PBT möglicherweise auf die Verringerung der Aktinpolymerisation und Zellpolarisierung zurückführen lassen könnte, sodass sich zeigte, dass die Hemmung der Organisation des Aktinzytoskeletts und der Zellmotilität ein entscheidender Bestandteil der Wirkung von PL sein könnte. In diesem Zusammenhang könnte auch die Verringerung der Phosphorylierung des aktinbündelnden Proteins L-Plastin, die sich sowohl in PBT als auch in Jurkat T-Leukämie-Zellen beobachten ließ, eine Rolle bei der Verringerung der Zell-Motilität durch PL spielen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass PL hemmend auf T-Zellen wirkte und deshalb zur therapeutischen Immunsuppression geeignet sein könnte. Auf der anderen Seite bewirkte PL zwar die Apoptose von Jurkat T-Leukämie-Zellen, aber die anderen Effekte unterschieden sich nur geringfügig von der Wirkung auf nicht maligne Zellen, sodass sich der selektive Effekt von PL auf maligne entartete Zellen für diese Zelllinie nicht bestätigen ließ. Außerdem könnten die immunsuppressiven Wirkungen von PL generell eine Schwierigkeit bei der Verwendung gegen Tumoren darstellen und sollten deshalb berücksichtigt werden.