

Thomas Markus Bauer  
Dr. sc. hum.

**Inhibition der allogenen T-Zell Antwort durch Indoleamine 2,3-Dioxygenase-exprimierende dendritische Zellen: Tryptophan Metaboliten als Ursache der Suppression und deren Wirkung „in vivo“**

Geboren am 12.02.1974 in Mannheim

Diplom der Fachrichtung Biotechnologie am 28.Juni 2001 an der Fachhochschule Mannheim

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Terness

Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) ist ein Enzym, das an der Metabolisierung von Tryptophan beteiligt ist. Es wird in vielen Zellen und Geweben gebildet, besonders in den antigenpräsentierenden-Zellen der lymphoiden Organe sowie der Plazenta. Es wurde gezeigt, dass IDO den Fötus vor Abstoßung während der Schwangerschaft bewahrt. Dies geschieht vermutlich durch die Inhibition der alloreaktiven T-Zellen. Wurde beispielsweise bei schwangeren Mäusen die Aktivität dieses Enzyms kompetitiv gehemmt, kam es zu einer T-Zell-vermittelten Abstoßung des Foetus. Der Abbau von Tryptophan, einer essentiellen Aminosäure, die für die Zellproliferation notwendig ist, galt als Mechanismus der T-Zell Suppression über IDO. Beobachtungen wiesen darauf hin, dass IDO auch von dendritischen Zellen (DCs) exprimiert werden kann. Ziel dieser Arbeit ist es den Wirkmechanismus von IDO-exprimierenden DCs und ihre Reaktion auf allogene T-Zellen zu untersuchen. Hierzu wurde das humane IDO-Gen in ein adenovirales Vektorsystem kloniert und anschließend in DCs exprimiert. Die transgenen DCs bauen Tryptophan ab, wodurch es zum Anstieg des primären Metaboliten Kynurenin (Kyn) und seiner Abbauprodukte kommt. Für die T-Zell Suppression konnten die IDO induzierten Metaboliten Kynurenin, 3-Hydroxykynurenine (3OHKyn) und 3-Hydroxyanthranil Säure (3OHAA) ausgemacht werden, während die anderen Metaboliten inaktiv bezüglich der T-Zell Aktivität sind. T-Zellen, die in ihrer Proliferation einmal gehemmt wurden, konnten nicht mehr restimuliert werden. Die Proliferations-Inhibition wird durch T-Zell Tod hervorgerufen, indem die aktiven Tryptophan-Metaboliten zytotoxisch auf CD3<sup>+</sup> Zellen wirken. Hiervon sind besonders aktivierte T-Zellen betroffen. Der zytotoxische Effekt zeigt sich auch bei B- und NK-Zellen, nicht jedoch bei DCs. Die Resultate dieser Arbeit klären den suppressiven Wirkmechanismus, über den IDO die Immunantwort hemmt, und liefern damit eine Erklärung für die bedeutenden biologischen Prozesse bei denen IDO-Aktivität involviert ist. Hierzu gehört beispielsweise der Schutz des Fötus vor Abstoßung während der Schwangerschaft oder eine mögliche Beteiligung beim T-Zell-Sterben eines HIV-infizierten Patienten. Die gefundenen aktiven Metaboliten Kynurenin, 3-Hydroxykynurenine und 3-Hydroxyanthranil Säure haben wir als „Immunsuppressiva“ „in vivo“ getestet. Sowohl im Lymphknoten-Test als auch in der allogenen Haut-Transplantation in der Ratte zeigten diese Stoffe eine signifikante immunsuppressive Wirkung. Eine mögliche Anwendung zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion in der klinischen Transplantation wird diskutiert.