

Hubert Wieczorek  
Dr. med.

## **Untersuchungen zur Rolle des 26S-Proteasoms und der Tripeptidyl-Peptidase II bei der Differenzierung, Maturation und Aktivierung humaner dendritischer Zellen**

Geboren am 21.10.1978 in Danzig  
Staatsexamen am 03.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. V. Daniel

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Bedeutung des 26S-Proteasoms und der Tripeptidyl-Peptidase II für die globalen Funktionen von humanen dendritischen Zellen. Es wurde untersucht, ob und inwieweit die Hemmung der proteolytischen Aktivität des Proteasoms und der Tripeptidyl-Peptidase II durch selektive Inhibitoren diese Funktionen beeinflussen kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen der Abschätzung eines möglichen therapeutischen Einsatzes von Proteasom-Inhibitoren zur Modulation der Immunantwort.

Zunächst wurde gezeigt, dass die verwendeten Substanzen Lactacystin, Epoxomicin und Bortezomib in humanen dendritischen Zellen selektiv die Chymotrypsin-ähnliche Peptidase-Aktivität des Proteasoms inhibieren, während AAF-cmk die Aktivität der Tripeptidyl-Peptidase II inhibiert. Erstmals konnten bei humanen dendritischen Zellen zahlreiche Effekte als direkte Folge der Hemmung der Chymotrypsin-ähnlichen Peptidase-Aktivität des Proteasoms beschrieben werden. So kommt es zu einer Verringerung der Expression funktionell bedeutender Zelloberflächenproteine. Dazu zählen Endozytose-Rezeptoren, MHC-Moleküle und kostimulatorische Moleküle. Daneben kommt es zu einer verringerten nukleären Translokation der Transkriptionsfaktoren RelA und RelB, was unter anderem die Differenzierung von unreifen zu reifen dendritischen Zellen beeinträchtigt. Des Weiteren wird die Antigenaufnahme durch Rezeptor-vermittelte Endozytose und Makropinozytose supprimiert, es kommt zu einer Verminderung der Interleukin-12-Produktion und -Sekretion und einer Verringerung der Fähigkeit zur T-Zell-Aktivierung. Außerdem induziert die Hemmung der Chymotrypsin-ähnlichen Peptidase-Aktivität des Proteasoms Apoptose bei humanen dendritischen Zellen, was bislang nur für schnell proliferierende Zellen bekannt war. Für die Hemmung der Tripeptidyl-Peptidase II ließen sich nur sehr geringe Effekte auf die Funktion humaner dendritischer Zellen nachweisen.

Zusammengefasst konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Chymotrypsin-ähnliche Peptidase-Aktivität des Proteasoms von essenzieller Bedeutung für die Funktionen humaner dendritischer Zellen ist. Proteasom-Inhibitoren wie das Bortezomib, dessen Einsatz sich zurzeit auf die Behandlung von Tumorerkrankungen beschränkt, könnten aufgrund der hier beschriebenen immunmodulatorischen Effekte in Zukunft also auch zur Therapie von Autoimmunerkrankungen oder in der Transplantationsmedizin Verwendung finden.