

Thomas Schenk
Dr. med.

Expressionsprofile immunsuppressiver Medikamente in vitro

Geboren am 20.05.1977 in Marienberg
Staatsexamen am 07.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Meuer

Die immunsuppressiven Medikamente Cyclosporin A, FK506 und Rapamycin besitzen nur geringe therapeutische Breiten. Deshalb ist für diese Substanzen eine exakte Überwachung der individuellen Immunsuppression notwendig. Kompliziertere pharmakokinetische Verfahren, beispielsweise die Bestimmung der Medikamentenexposition mittels der AUC (area under curve concentration)-Methode, verbesserten die Vorhersagbarkeit klinischer Effekte, sind jedoch wegen des großen Aufwandes für den routinemäßigen Einsatz nicht geeignet. Außerdem spiegelt die Medikamentenkonzentration nicht die biologische Aktivität der Immunsuppressiva wider. Pharmakodynamisches Monitoring geeigneter Biomarker kann dazu beitragen, eine bessere Balance zwischen therapeutischer Effektivität und vermeidbaren Nebenwirkungen zu erreichen. Die lymphozytäre Genexpression könnte sich dazu eignen, da sie molekularer Angriffspunkt vieler Immunsuppressiva ist und quantitative PCR-Methoden schnelle und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Ziel unserer Untersuchung war es, mittels RT-PCR Expressionsmarker zu finden, welche die Immunsuppression von Calcineurin-Inhibitoren (CsA, FK506) und Rapamycin sowie der in Kombination mit diesen Substanzen eingesetzten Medikamente Dexamethason und Azathioprin reflektieren.

Die NFAT-regulierten Gene IL-2, IFN- γ , TNF- α und GM-CSF reagierten sehr sensitiv auf Calcineurin-Inhibitoren und wurden nach PMA/Ionomycin-Stimulation stabil exprimiert. Sie sind damit prinzipiell zum Monitoring dieser Medikamente geeignet. Durch weitere in vivo Studien muss die klinische Relevanz dieser Parameter untersucht werden. Die Wirkung von Dexamethason zeigte sich besonders durch Hemmung von IL-8 und sIL1-RA sowie starke Stimulation des Scavenger-Rezeptors CD163. Für Rapamycin und Azathioprin ließen sich trotz Verwendung unterschiedlicher Stimulationsbedingungen keine geeigneten Marker der funktionellen Immunsuppression finden. Die immunsuppressiven Effekte dieser Medikamente zeigten sich durch Hemmung der Zellproliferation.