



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Imatinib Mesylate - eine neue Option in der Therapie der ANCA-assozierten Vaskulitiden?**

Autor: Monica Soboletzki  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

ANCA-assoziierte Vaskulitiden gehören zu den Vaskulitiden der kleinen Gefäße, bei denen die T-Zellen persistent aktiviert sind und vermehrt proliferieren. Patienten mit refraktärer AAV profitieren von der Therapie mit T-Zell-depletierenden Medikamenten.

Imatinib ist ein selektiver Inhibitor der Tyrosin-Kinasen ABL, ARG, PDGFR und c-KIT und wird klinisch zur Behandlung von Erkrankungen mit konstitutioneller Aktivierung dieser Tyrosin-Kinasen eingesetzt. Da Tyrosin-Kinasen auch in der Signaltransduktion des T-Zell-Rezeptors eine Rolle spielen, könnte Imatinib diese T-Zell-Aktivierung und -Proliferation hemmen und möglicherweise eine therapeutische Option bei AAV-Patienten mit refraktärem Krankheitsverlauf darstellen.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Imatinib auf T-Zell-Aktivierung und Proliferation, auf die Zytokinproduktion und deren Einfluss auf die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, bei gesunden Kontrollen und Patienten mit histologisch gesicherten AAV *in vitro*.

Wir konnten durch [<sup>3</sup>H]-Thymidin-Inkorporation zeigen, dass Imatinib die T-Zell-Rezeptor- und *second-messenger*-vermittelte Proliferation bei gesunden Kontrollen und AAV-Patienten hemmte. In der FACS-Analyse zeigte sich auf Zellzyklus-Ebene, dass die verminderte Proliferation nicht auf eine Zunahme von Apoptose zurückzuführen war, sondern vielmehr auf einem Arrest der T-Zellen in der G1 Phase beruhte. Mittels RPA konnten wir weiterhin zeigen, dass die Arretierung in der G1-Phase mit einer verminderten mRNA-Expression von CDK 1 und 2 einherging. Imatinib hemmte die Expression des T-Zell-Aktivierungsmarkers CD25 nach Stimulation der Zellen über den T-Zell-Rezeptor, aber nicht nach Stimulation über den *second-messenger*-Weg. Keinen Einfluss zeigte Imatinib auf die HLA-DR Expression.

Weiterhin konnten wir durch FACS-Analyse und ELISA zeigen, dass Imatinib die Produktion von INF- $\gamma$  steigerte. Ein stimulierender Einfluss des vermehrt produzierten INF- $\gamma$  auf HLA-DR, VCAM-1, ICAM-1, PCAM und E-Selectin auf Endothelzellen konnte ausgeschlossen werden. In dieser Arbeit wurde darüber hinaus eine hemmende Wirkung von Imatinib auf die VCAM-1 Expression auf Endothelzellen nach Stimulation mit TNF- $\alpha$  und LPS beobachtet.

Imatinib stellt somit eine neue therapeutische Option für Patienten mit refraktärer AAV dar, die eine persistente T-Zell-Aktivierung zeigen. Der Einsatz dieses Tyrosin-Kinaseinhibitors die könnte die beobachtete persistente T-Zell-Aktivierung und -Proliferation bei AAV-Patienten hemmen und den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Weitere Studien sind erforderlich, um die klinische Tragweite einer Therapie der AAV mit Imatinib, insbesondere hinsichtlich der erhöhten INF- $\gamma$  Produktion von T-Zellen, besser beurteilen zu können.