



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

**N-OKTANOYL-DOPAMIN : ein potentiell neues
Immunsuppressivum: in Richtung einer niedrig-dosierten
Kalzineurininhibitor-Therapie**

Autor: Johannes Wedel
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Kürzlich haben wir ein hämodynamisch-inaktives Dopamin-Derivat, das N-Oktanoyl-Dopamin (NOD), synthetisiert, welches entzündungshemmende Wirkungen *in vitro* zeigt. Da NOD Ratten vor ischämisch-induziertem akuten Nierenversagen (ANV) schützt, testete ich in dieser Arbeit, ob NOD auch in der Lage sei, die zelluläre Immunität als potentielles T-Zell-Suppressivum in Nierentransplantierten zu beeinflussen.

Dazu wurden humane T-Zellen mit Antikörpern gegen CD3/CD28 oder Phorbol-Myristat-Azetat/Ionomycin in An- oder Abwesenheit von verschiedenen Konzentrationen NOD und/oder Kalzineurin-Inhibitor (CNI) FK506 stimuliert. Analysiert wurden die T-Zell-Proliferation durch Messung der Thymidinaufnahme, Aktivierungsmarker mittels Flusszytometrie und Aktivierung von Transkriptionsfaktoren durch elektrophoretischen Mobilitäts-Shift-Assay.

NOD inhibiert dosisabhängig und transient die T-Zell-Proliferation. Während die T-Zell-Proliferation am Tag 3 von NOD signifikant gehemmt wurde, erholte sie sich wieder, in Abhängigkeit der NOD-Konzentration, am Tag 7 oder später. Die Proliferationsinhibition wurde durch eine verminderte CD25-Expression und verminderten Übergang von nativen zu Memory-T-Zellen (geringere Prozentsätze von CD45RO+ T-Zellen) reflektiert. Während frühe T-Zell-Aktivierungsereignisse (T-Zell-Rezeptor Cap-Formation und Aktivierung [Lck- und ZAP70-Phosphorylierung]) nicht beeinträchtigt wurden, wurden die Transkriptionsfaktoren NF- κ B und AP-1 durch NOD stark gehemmt. Die NOD-Wirkung schien abhängig von seiner Redox-Aktivität, da N-Oktanoyl-Tyramin, ein redox-inaktives NOD-Derivat, die T-Zell-Proliferation nicht beeinflusste. NOD zeigte synergistische Effekte mit FK506 bezüglich der T-Zell-Proliferation.

Meine Daten zeigen, dass NOD eine T-Zell-suppressive Aktivität besitzt. Im Einklang mit seiner antiinflammatorischen Wirkung und seiner vorteilhaften Wirkung im ischämisch-induzierten ANV, kann NOD ein interessanter Wirkstoffkandidat in der frühen Behandlung eines renalen Allotransplantat-Empfängers sein, um die reperfusion-vermittelte Entzündung zu begrenzen. Dies würde die Nierenfunktion verbessern und die hohen CNI-Dosierungen, die in der Regel innerhalb der ersten Wochen nach der Transplantation erforderlich sind, verringern.