

Daniela Kim  
Dr. med.

## **Autoantigen-spezifische immunsuppressive Therapie mit tolerogenen Mitomycin-C induzierten Zelle bei NZBWF1/J Mäusen mit Lupus-ähnlichem Krankheitsbild**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Matthias Schaier

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Wirkung der MIC-Therapie auf NZBW-Mäuse, ein Mausmodell des SLE, um die Wirksamkeit einer Zelltherapie von mit Mitomycin C modifizierten Immunzellen (MIC-Zellen) auf die Krankheitsmanifestation des SLE zu testen. Der SLE ist eine nicht heilbare Autoimmunerkrankung, die vor allem Frauen betrifft und mit einem hohen Leidensdruck einhergeht. Die Zelltherapie mit MIC-Zellen konnte bereits in verschiedenen Studien erfolgreich zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen genutzt werden. Die MIC-Zelltherapie zeigte sich somit als eine vielversprechende Therapieoption zur Regulation von (Auto-) Immunreaktionen. Nun sollte die Auswirkung der MIC-Zellen auf den SLE getestet werden.

Ziel war es, die MIC-Zelltherapie in der Standarddosierung und in einer hohen Dosierung sowie die Wirkung einer präemptiven MIC-Therapie, d.h. eine Therapie vor Krankheitsmanifestation, zu untersuchen. Im vorliegenden Versuch konnte die MIC-Zelltherapie in der Standarddosierung die Progredienz des SLE signifikant abmildern. Mehrere physiologische Verlaufsp Parameter (Albuminurie, Proteinurie, Kreatinin) zeigten eine deutliche Verbesserung nach der MIC-Therapie. Auch die präemptive MIC-Therapie lieferte sehr vielversprechende Ergebnisse. Eine frühzeitige Gabe der Zelltherapie konnte wirkungsvoll den Progress der Erkrankung aufhalten. Eine Hochdosistherapie durch mehrere MIC-Gaben war nicht notwendig, da sie keine besseren Ergebnisse lieferte. Histopathologisch konnten die serologischen Ergebnisse untermauert werden; die Nieren der Tiere mit der Standarddosis-Therapie bzw. präemptiven Therapie zeigten eine deutliche Verbesserung der Lupusnephritis verglichen mit der Kontrollgruppe. Zudem konnten durch die MIC-Therapie regulatorische Zellpopulation (regulatorische B-Zellen) induziert sowie immunstimulatorische Zellpopulationen (doppelt negative T-Zellen) inhibiert werden. Auch das Zytokinprofil zeigte sich nach erfolgter MIC-Therapie zu einem eher immunregulatorischen Milieu verschoben.

Insgesamt scheint die MIC-Therapie wirkungsvoll die Balance der Autoimmunreaktionen beim SLE wiederherstellen zu können. Der zugrundeliegende Mechanismus muss jedoch weiter geklärt werden. Eine Autoantigenspezifität konnte in diesem Versuch ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Es erfolgte keine Koinkubation der MIC-Zellen mit einem Antigen. Jedoch scheinen die MIC-Zellen bereits in vivo Antigene gebunden zu haben, da sich die MIC-Therapie als sehr wirkungsvoll zeigte. In weiteren Versuchen sollte geklärt werden, ob das Binden eines spezifischen Antigens die Wirkung weiter verstärkt. Auch Fragen bezüglich der Dosierung, des Applikationszeitraums, der Langzeitwirkung und der Nebenwirkungen müssen noch weiter untersucht und geklärt werden. Zudem muss letztendlich die Therapie am Menschen getestet werden. Insgesamt zeigt sich die MIC-Therapie als ein vielversprechender Therapieansatz, der auch auf weitere Autoimmunerkrankungen übertragen werden kann.