

Zusammenfassung der eingereichten Dissertation von Dipl.-Biologin Janine Tadjé

Thema: Verstärkung der suppressiven Eigenschaften von regulatorischen T-Zellen durch den Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitor Phebestin *in vitro* sowie im DSS-Colitis Modell *in vivo*

Regulatorische T-Zellen (Treg) nehmen aufgrund ihrer vielseitigen Funktionen eine zentrale Rolle innerhalb des Immunsystems ein. Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss des Aminopeptidase-Inhibitors Phebestin auf regulatorische T-Zellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu untersuchen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Aminopeptidase-Inhibitor Phebestin die Fähigkeit besitzt, die Gen-Expression und die suppressive Aktivität von regulatorischen T-Zellen *in vitro* zu kontrollieren und die Proliferation von Effektor-Zellen zu modulieren. Als wichtiges Zytokin ist in diesem Zusammenhang TGF- β zu nennen. Die TGF- β mRNA-Expression wird durch Phebestin deutlich gesteigert. Großes Interesse galt auch dem Transkriptionsfaktor FOXP3, welcher ebenfalls einen wichtigen Vermittler der suppressiven Aktivität darstellt. FOXP3 essential für die Entwicklung der regulatorischen T-Zellen und stellt zudem einen zuverlässigen Marker dieser Zellen dar. Ähnlich wie bei TGF- β führt eine Stimulation von regulatorischen T-Zellen zu einer verminderten FOXP3-Expression.

Des Weiteren konnte in einem *in vivo* Modell eine immunsuppressive Wirkung beobachtet werden. Als Krankheitsmodell für die Untersuchung der regulatorischen T-Zellen und des Aminopeptidase-Inhibitor Phebestin wurde das DSS-induzierte Colitis Maus-Modell gewählt. Zur Induktion der Colitis ulcerosa wurde den Tieren 3 % Dextransulfat im Trinkwasser über einen Zeitraum von sieben Tagen oral verabreicht. Um die Wirksamkeit von Phebestin, regulatorischen T-Zellen und die Kombination aus Phebestin und regulatorischen T-Zellen im DSS-Modell zu bestimmen, wurde der disease activity index (DAI), der histologische Score und die Colonlänge mit der Kontrollgruppe (Hanks) verglichen. Der disease activity index ist bei Phebestin vorbehandelten CD4⁺CD25⁺ T-Zellen am niedrigsten. Auch die TGF- β , IL-10, FoxP3 und die T-bet mRNA Expression im Colon und in den Splenozyten der verschiedenen Behandlungsgruppen wurde untersucht. In Übereinstimmung mit den klinischen Daten und den Daten aus dem *in vitro* Modell, ist die TGF- β -, IL-10-, FoxP3- und die T-bet Expression in der Gruppe, welche mit Phebestin vorbehandelte Treg erhielten, am höchsten. Das lässt darauf schließen, dass in der Tat eine Stärkung der suppressiven Aktivität von Treg durch mAAP-Inhibitoren erreicht werden kann, und dass die Aktivität der applizierten Treg am Ort der Entzündung zum Tragen kommt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Gabe des Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitors, einzeln und als kombinierte Zelltherapie mit immunmodulierten CD4⁺CD25⁺ T-Zellen potentiell für die pharmakologische Entwicklung von Autoimmunerkrankungen und inflammatorischen Erkrankungen wie z.B. inflammatorischen Darmerkrankung (IBD) von Bedeutung ist.

