

2. Zusammenfassung

Die Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung immunologischer Erkrankungen ist das Ziel der heutigen Forschung. Bei einer Vielzahl dieser Krankheiten sind die bei der Differenzierung der T-Helferzellen entstandenen Effektorzelltypen ausschlaggebend für deren Pathogenese.

In dieser Arbeit wurde daher versucht mittels DNA Immunisierung auf die Th-Zelldifferenzierung Einfluss zu nehmen und so der Bildung krankheitsfördernder Subpopulationen entgegenzuwirken. Dazu wurde die Immunisierung mit einem Antigen kodierenden Vektor durchgeführt, durch den dieses direkt in den MHC-II-Beladungsweg eingeschleust wird. Somit konnte die Präsentation des Antigens auf transfizierte APCs beschränkt werden.

Wir konnten zeigen, dass dies zu einer effizienten Th-Zellaktivierung führt, deren Stärke *in vivo* mit einer Immunisierung mit sezerniertem Antigen vergleichbar ist. Da das Antigen intrazellulär lokalisiert ist, blieb eine B-Zellaktivierung aus. Es stellte sich jedoch bei der Analyse der Th-Zelldifferenzierung heraus, dass es zu einer verstärkten Th1-Verschiebung mit einem Übergewicht an IFN γ Produzenten und einer Inhibition der IL-4 Produktion kam. Dabei konnten wir ausschließen, dass diese Th1-Verschiebung auf eine besonders starke Aktivierung der APCs durch in der DNA enthaltene CpG-Motive zurückzuführen war. Auch war die fehlende B-Zellbeteiligung nicht ursächlich für die veränderte Th-Zelldifferenzierung. Eine andere Art der Restriktion der Antigenpräsentation auf transfizierte APCs, mittels einer membrangebundenen Form des Ovalbumins führte nicht zu dieser Th1-Verschiebung, wodurch wir einen direkten Effekt durch die Transfektion der APCs ausschließen konnten. Darüber hinaus beobachteten wir eine verstärkte Induktion von Gedächtniszellen durch die Restriktion der Antigenpräsentation auf transfizierte APCs. Wahrscheinlich ist eine vermehrte Antigenpräsentation über MHC-II-Moleküle, für die verstärkte Generierung von Gedächtniszellen und die ausgeprägte Th1-Antwort verantwortlich.

Mit dem Ziel die Th-Zelldifferenzierung in Richtung Th2-Entwicklung zu fördern, wurden Koimmunisierungen mit IL-4 sowie mit siRNA gegen IL-12 durchgeführt. Mit diesen Koimmunisierungen, durch die zusätzliche Th-2-induzierende Faktoren exprimiert wurden, konnte diese starke Th1-Polarisierung jedoch nicht umgekehrt werden. Die oben

beschriebene Th1-Verschiebung war offenbar dominant gegenüber diesen Koimmunisierungen.

Das gezielte Einschleusen des Antigens in den MHC-II-Beladungsweg ist eine sehr effektive Methode zur Induktion einer starken Immunantwort, mit gleichzeitiger Erhöhung der Th1-Zelldifferenzierung jedoch ohne Antikörperbildung. Diese Immunisierungsstrategie könnte daher ideal zur Behandlung von Th2-dominierten Erkrankungen oder Allergien eingesetzt werden.