

5 Zusammenfassung

Die Sekretion von Interferon gamma ($\text{IFN}\gamma$) durch T-Helfer-(Th-)Zellen stellt eine fundamentale Effektorfunktion bei der Abwehr von intrazellulären Pathogenen dar. Zahlreiche Indizien sprechen jedoch ebenfalls für eine Rolle von $\text{IFN}\gamma$ -produzierenden Th1-Zellen bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis (RA). Welche Stimuli Th-Zellen in den entzündeten Gelenken von RA-Patienten aktivieren und zur $\text{IFN}\gamma$ -Synthese induzieren, war bisher jedoch unbekannt.

In dieser Arbeit konnte zunächst erstmalig *in vitro* im humanen System gezeigt werden, dass $\text{IFN}\gamma$ -Produktion durch Th-Zellen nicht nur nach spezifischer Aktivierung über den T-Zellrezeptor (TCR), sondern auch allein durch lösliche, proinflammatorische Zytokine, wie sie in den entzündeten Gelenken von RA-Patienten detektierbar sind, ausgelöst werden kann.

Als essentielle, $\text{IFN}\gamma$ -induzierende Faktoren konnten Zytokine der γ_c -Familie (IL-2, IL-7 oder IL-15) in Kombination mit IL-12 und IL-18 identifiziert werden. Auf die Zytokinstimulation reagierte eine hier erstmalig beschriebene Th-Zell Subpopulation aus peripherem Blut, die *ex vivo* funktionale IL-12-Rezeptoren sowie die α -Kette des IL-18-Rezeptors exprimiert.

Weiterhin konnte demonstriert werden, dass es sich bei der p38-MAPKinase, JanusKinase3, und STAT4 um die zentralen Signaltransduktionsmoleküle handelt, die die Zytokin-induzierte $\text{IFN}\gamma$ -Sekretion vermitteln.

Neben einer pharmakologischen Inhibition der Zytokin-abhängigen $\text{IFN}\gamma$ -Synthese durch p38- und JAK3-Inhibitoren konnte diese auch effektiv durch CD25^+ regulatorische T-Zellen supprimiert werden.

Eine Unterscheidung von Zytokin- gegenüber TCR-stimulierten $\text{IFN}\gamma$ -produzierenden Th Zellen gelang anhand der differentiellen Expression des Aktivierungsmarkers 4-1BB, der ausschließlich nach Ligation des TCR anfärbbar war.

Daraufhin wurde eine Expressionsanalyse von 4-1BB auf direkt *ex vivo* isolierten, $\text{IFN}\gamma$ -sezernierenden Th-Zellen aus Synovialinfiltraten von RA-Patienten durchgeführt. Hier konnte durch die fehlende Assoziation von spontaner $\text{IFN}\gamma$ -Produktion mit 4-1BB-Ausprägung belegt werden, dass die Sekretion des

proinflammatorischen Mediators durch das Zytokinmilieu und nicht über eine TCR-Stimulation durch (Auto-)Antigene erfolgt sein muss.

Aus den hier vorgestellten Untersuchungen ergeben sich neue therapeutische Optionen zur Behandlung der RA: Durch pharmakologische Blockade der p38-MAPKinase könnte eine Zytokin-induzierte IFN γ -Synthese in synovialen Th-Zellen effektiv blockiert und damit ein zentraler Mediator innerhalb eines synovialen Zytokinnetzwerkes eliminiert werden. Gleichzeitig würden p38-unabhängige IFN γ -Antworten nach TCR-Ligation, z.B. im Kontext mit Infektionen, unbeeinflusst bleiben; eine generelle Immunsuppression, wie sie aktuelle anti-TNF α -Therapien nach sich ziehen, würde so verhindert. Erste experimentelle Anwendungen von p38-Inhibitoren in murinen Arthritismodellen führten bereits zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität und befürworten eine Anwendung im Menschen.