

Zusammenfassung

Glucocorticoide sind ein bedeutsamer Bestandteil der Homöostase physiologischer Vorgänge und werden medikamentös zur Therapie autoimmuner Prozesse und zur Immunsuppression eingesetzt. Eine längerfristige höherdosierte Glucocorticoidtherapie geht oft mit bedeutsamen Nebenwirkungen wie Osteoporose, diabetischen Stoffwechsellagen und arterielle Hypertonie einher.

Glucocorticoide wirken auf molekularer Ebene durch Bindung an den Glucocorticoidrezeptor (GR). Die durch den GR bedingte Genregulation teilt sich in die Transaktivierung und Transrepression. Eine Induktion der Genexpression durch direkte Bindung des GR an Glucocorticoid-responsive Elemente (GRE) bedingt eine Transaktivierung. Diese scheint für die Nebenwirkungen einer Glucocorticoidtherapie verantwortlich zu sein. Die Transrepression ist gekennzeichnet durch Interaktion des GR mit weiteren Transkriptionsfaktoren. Sie ist für die erwünschte Immunsuppression verantwortlich.

So wäre der selektive Einfluss von Medikamenten auf den GR und somit eine Reduktion von eventuellen Nebenwirkungen einer Glucocorticoid-Therapie wünschenswert.

So wurden in den Experimenten der Einfluss von Vitamin B6 und Dehydroepiandrosteron (DHEA) auf den GR in verschiedenen Zelllinien untersucht. Hierbei wurde quantitativ die Produktion des Cytokins *Leukemia inhibitory factor* (LIF) bestimmt.

Es zeigte sich bei Nicht-Immunzellen am Beispiel von HeLa-Zellen, dass Vitamin B6 selektiv die GR-vermittelte Transaktivierung hemmt. Bei Immunzellen - hier am Beispiel von humanen Lymphozyten - war dieser Effekt nur schwach nachweisbar.

DHEA zeigte bei beiden Zelllinien keinen Einfluss auf die GR-vermittelte Transaktivierung. Die GR-vermittelte Transrepression zeigte unter DHEA keine eindeutigen Ergebnisse. So wurden in einigen Experimenten eine signifikante Reduktion der Produktion von LIF beobachtet, während sich diese in anderen nicht zeigte. Die Ursache hierfür bleibt unklar. Es besteht aufgrund der Ergebnisse die Vermutung, dass Vitamin B6 die GR-Funktion auf zell- und promoterspezifische Weise beeinflussen kann.

Weitere Experimente könnten zu einer spezifischen Modulation der GR-vermittelten Transaktivierung und somit zu einer Reduktion der klinischen Nebenwirkungen von Glucocorticoiden führen.