

Fluoxetine onderdrukt graft-versus- hostziekte bij muizen door T-celimmuno- suppressie

Waarom dit onderzoek? Serotonineheropnameremmers (SRI's) worden veelvuldig gebruikt in de behandeling van depressie en angststoornissen. Hoewel SRI's algemeen beschouwd worden als veilige geneesmiddelen met relatief weinig bijwerkingen, zijn er indicaties dat hoge concentraties SRI's de immuunfunctie kunnen wijzigen. Wegens deze eigenschap werd de hypothese opgesteld dat SRI's zouden kunnen worden aangewend ter behandeling van immuungemedieerde aandoeningen.

Onderzoeksvraag Kan fluoxetine gebruikt worden als immunosuppressivum ter preventie/behandeling van *graft-versus-hostziekte* na stamceltransplantatie? Welke effecten hebben SRI's op T-lymfocyten?

Hoe werd dit onderzocht? In deze studie werd onderzocht of fluoxetine (20 mg/kg) acute graft-versus-hostziekte (GvHZ) kan onderdrukken. Hiervoor werden muizen gebruikt die een beenmergtransplantatie hadden ondergaan. Klinische symptomen (lethargie, oogontsteking, gekromde rug, verwarde vacht, diarree en gewichtsafname) en overleving werden wekelijks gemonitord. Verder werd in deze studie ook het rechtstreekse in-vitro-effect van zes SRI's op de levensvatbaarheid en proliferatie van humane T-cellen geanalyseerd.

Belangrijkste resultaten In vergelijking met de controlegroep hadden proefdieren die behandeld werden met hoge doses fluoxetine (20 mg/kg) significant minder klinische symptomen en een langere overleving. Naast een onderdrukking van klinische symptomen werd ook een verminderde expansie van alloreactieve T-cellen waargenomen. In vitro werd aangetoond dat SRI's een antiproliferatieve en pro-apoptotische werking hebben die significant groter is in geactiveerde dan in rustende T-cellen.

Consequenties voor de toekomst Deze studie toont aan dat fluoxetine de klinische symptomen van experimentele GvHZ kan onderdrukken. Onderzoekresultaten bij gezonde humane T-cellen suggereren dat deze immunosuppressie toe te schrijven is aan een rechtstreeks antiproliferatief en pro-apoptotisch effect. Gezien de vergelijkbare in-vitro-effecten van andere SRI's op T-cellen, is het aangewezen ook de toepasbaarheid van deze middelen bij GvHZ na te gaan. Eerder toonden andere studies de immunosuppressieve effecten van SRI's aan bij diermodellen met o.a. reumatoïde artritis en multiple sclerose en ook dit onderzoek draagt bij tot de evidentie dat SRI's potentieel bieden als een nieuwe klasse immunosuppressiva. Bovendien wijzen deze data op het belang van verder onderzoek naar de immunosuppressieve (bij)werkingen van SRI's in de klinische praktijk.

Gobin V, Van Steendam K, Fevery S, Tilleman K, Billiau AD, Denys D, Deforce DL. Fluoxetine reduces murine graft-versus-host disease by induction of T cell immunosuppression. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; doi: 10.1007/s11481-013-9463-7.

AUTEUR

VEERLE GOBIN
E-mail: veerle.gobin@ugent.be