

Rebecca Ruhwald  
Dr. med.

## **Effekt des Transfers von regulatorischen CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T – Zellen auf die T – Zell – Entwicklung im Thymus von Tgε26 Mäusen**

Geboren am 14.07.1980 in Darmstadt  
Staatsexamen am 27.05.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Stremmel

Die Ätiologie der chronisch – entzündlichen Darmerkrankungen ist noch weitgehend ungeklärt. Eine fehlregulierte Reaktion des Immunsystems auf die kommensale Darmflora scheint einer der pathogenetisch bedeutenden Faktoren zu sein. Das Tgε26 – Mausmodell eignet sich besonders, um die Rolle der T – Zellen an der Entstehung der Kolitis zu untersuchen, da die T – Zellentwicklung in diesem Modell zu einem definierten Zeitpunkt initiiert werden kann. Zudem liefert das Tgε26 – Mausmodell Hinweise auf die Mechanismen der T – Zellreifung und die Bedeutung einer intakten Thymusarchitektur.

Bereits 15 Tage nach Transplantation sind SP und DP Thymozyten nachweisbar. Nach etwa 20 Tagen entspricht der Anteil der SP und der DP Thymozytenpopulationen weitgehend dem bei WT – Mäusen. Ebenso lässt sich eine Annäherung der absoluten Thymozytenzahl und der Thymusgröße an die der WT – Mäuse feststellen. Mit Einsetzen der Kolitis kommt es zur Regression des Thymus.

Der Transfer der CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Zellen führt bei KM →Tgε26 – Mäusen zur Zunahme der absoluten Thymozytenzahl und der Thymusgröße. Der Anteil der DP Thymozytenpopulation nimmt zu, während der Anteil der SP Thymozyten im Vergleich zu KM →Tgε26 – Mäusen abnimmt. Damit nähern sich die Anteile der SP und DP Thymozyten bei KM + CD25<sup>+</sup> →Tgε26 – Mäusen dem Niveau der WT – Tiere an. Der Transfer der CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Zellen vermindert außerdem den Anteil IFN-γ- und TNF-α – positiver T – Zellen im Thymus.

Immunhistochemisch lassen sich in Zäkum und distalem Kolon Foxp3<sup>+</sup> Zellen in der Lamina propria und in Lymphfollikeln nachweisen. Bei KM + CD25<sup>+</sup> →Tgε26 – Mäusen sind die meisten Foxp3<sup>+</sup> Zellen zu finden, so dass zu vermuten ist, dass es sich hierbei um die transferierten Zellen handelt. Bei KM + CD25<sup>-</sup> →Tgε26 – Mäusen finden sich mehr Foxp3<sup>+</sup> Zellen als bei KM →Tgε26 – Mäusen, wahrscheinlich aufgrund einer Konversion eines Teils der transferierten CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Zellen zu Foxp3<sup>+</sup> Zellen.

Das Milzgewicht der transplantierten und Zell – transferierten Mäuse korreliert in diesem Modell nicht mit dem Entzündungsgrad. Vielmehr besteht ein Zusammenhang mit der Herkunft der transferierten Zellen: Das höchste Milzgewicht wiesen Mäuse, denen Milzzellen transferiert worden waren, auf; das niedrigste Milzgewicht fand sich bei einer mit MLN – Zellen transferierten KM →Tgε26 – Maus und entsprach dem von WT – und KM →Tgε26 – Mäuse. Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass die transferierten T – Zellen im Empfängerorganismus ihre Homing – Eigenschaften behalten.