

Anne Juliane Törmer

Dr. med.

Quantitativer Nachweis und funktionale Untersuchung regulatorischer T-Zellen im maternalen Kreislauf bei Probandinnen mit normalem Schwangerschaftsverlauf und bei Patientinnen mit Präeklampsie und HELLP-Syndrom

Geboren am 18.07.1983 in Heidelberg

Staatsexamen am 01.12.2009 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Andrea Steinborn-Kröhl

Für die Aufrechterhaltung der fetomaternalen Immuntoleranz während der Schwangerschaft sind lokal und peripher wirkende Mechanismen von Bedeutung. Störungen dieser Mechanismen sind wahrscheinlich in die Pathogenese charakteristischer Schwangerschaftserkrankungen (wie die Präeklampsie und das HELLP-Syndrom) involviert. Für die Erhaltung der Immunhomöostase werden unterschiedliche Populationen von regulatorischen T-Zellen beschrieben, deren Rolle in der Schwangerschaft allerdings noch nicht untersucht ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg-Zellen im maternalen Kreislauf bei Probandinnen mit normalem Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu nicht schwangeren Probandinnen und im Vergleich zu Patientinnen mit Präeklampsie und HELLP-Syndrom quantitativ und funktional untersucht.

Es zeigte sich, dass der Anteil an $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg-Zellen an der Gesamt-T-Helfer-Zellfraktion im Verlauf der normalen Schwangerschaft sogar abnimmt. Bei Patientinnen mit Präeklampsie, nicht jedoch bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom, war die Anzahl der $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg-Zellen im peripheren Kreislauf der Mütter signifikant erniedrigt. Eine Aufteilung des $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Gesamt-Treg-Zellpools in $CD4^+CD25^+Foxp3^{high+}$ Treg-Zellen bzw. $CD4^+CD25^{high+}Foxp3^+$ Treg-Zellen zeigte signifikante Veränderungen dieser beiden Treg-Subpopulationen in Assoziation zum normalen Schwangerschaftsverlauf sowie in Assoziation zum Auftreten charakteristischer Erkrankungen:

Der Anteil der CD4⁺CD25⁺**Foxp3**^{high+} Treg-Zellen am Gesamt-Treg-Zellpool stieg im Vergleich zu nicht schwangeren Probandinnen während der ersten Schwangerschaftshälfte signifikant an, erreichte in der Mitte der Schwangerschaft ein Maximum und fiel im letzten Teil der Schwangerschaft wieder signifikant ab. Der Anteil an CD4⁺**CD25**^{high+}Foxp3⁺ Treg-Zellen blieb im Vergleich zu nicht schwangeren Probandinnen etwa bis zur 30. Schwangerschaftswoche konstant, fiel aber im letzten Drittel der Schwangerschaft ebenfalls signifikant ab.

Bei Patientinnen mit Präeklampsie wurde ein signifikant verminderter Anteil der CD4⁺CD25⁺**Foxp3**^{high+} Treg-Zellen am Gesamt-Treg-Zellpool sowie ein signifikant erhöhter Anteil der CD4⁺**CD25**^{high+}Foxp3⁺ Treg-Zellen am Gesamt-Treg-Zellpool festgestellt. Bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom zeigten sich keine signifikanten Veränderungen dieser beiden Subpopulationen am Gesamt-Treg-Zellpool im Vergleich zu gesunden Schwangeren. Allerdings konnten bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom ein signifikant erhöhter Anteil CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺**DR**⁺ Treg-Zellen am Gesamt-Treg-Zellpool beobachtet werden.

Die funktionale Aktivität der mittels MACS-Technik isolierten CD4⁺CD25⁺ Treg-Zellen war im Vergleich zu nicht schwangeren Probandinnen bei schwangeren Probandinnen im ersten und zweiten Trimenon signifikant verstärkt, fiel im dritten Trimenon bis zum Termin jedoch wieder deutlich ab. Bei Patientinnen mit Präeklampsie ließ sich keinerlei suppressive Aktivität der isolierten CD4⁺CD25⁺ Treg-Zellen nachweisen. Dagegen zeigten die isolierten Treg-Zellen von Patientinnen mit HELLP-Syndrom eine normale funktionale Aktivität, die der von gesunden Probandinnen im dritten Trimenon und am Termin entsprach.

Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass ein hoher Anteil an CD4⁺CD25⁺**Foxp3**^{high+} Treg-Zellen, nicht jedoch ein hoher Anteil an CD4⁺**CD25**^{high+}Foxp3⁺ Treg-Zellen, mit einer verstärkten suppressiven Aktivität isolierter CD4⁺CD25⁺ Treg-Zellen einhergeht. Wir vermuten daher, dass sowohl CD4⁺CD25⁺**Foxp3**^{high+} Treg-Zellen als auch CD4⁺**CD25**^{high+}Foxp3⁺ Treg-Zellen definitiv unterschiedliche Treg-Subpopulationen darstellen und dass Störungen in der Zusammensetzung des Treg-Zellpools aus diesen beiden Treg-Subpopulationen mit dem Auftreten einer Präeklampsie, nicht jedoch mit dem Auftreten eines HELLP-Syndromes assoziiert sind.