

Laila Schopp

Dr. med.

Chemokin-gesteuerte Transmigration regulatorischer T-Zellen ins zentrale Nervensystem (ZNS) von Patienten mit ZNS-Neoplasien

Promotionsfach: Neurologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann

Im Blut von Patienten mit verschiedenen Neoplasien sowie in soliden Tumoren selbst konnten bereits Akkumulationen von $CD4^+CD25^{high}FoxP3^{high}$ T-Zellen (T_{reg}) nachgewiesen werden. Um effiziente Tumortoleranz zu erzeugen, sezernieren neoplastische Zellen T_{reg} -spezifische Chemokine, welche die Fähigkeit besitzen, eine gerichtete Transmigration der regulatorischen T-Zellen herbeizuführen. Aufgrund der Anreicherung dieser Zellen im Mikromilieu des Tumors, haben T_{reg} einen zentralen Einfluss auf die Suppression Tumor-spezifischer Immunität, indem sie die Immunantwort herkömmlicher T-Lymphozyten hemmen. Unklar bleibt, ob Neoplasien des ZNS dieselben beschriebenen Fähigkeiten besitzen.

In dieser Studie wurden 146 Liquores von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des ZNS untersucht. Zunächst wurden sie hinsichtlich ihres T_{reg} -Anteils an den gesamten $CD4^+$ T-Zellen durchflusszytometrisch analysiert. Im Vergleich zu Proben von Patienten mit entzündlichen und nicht-entzündlichen ZNS-Erkrankungen zeigten Liquores von Patienten mit Meningeosis carcinomatosa eine vermehrte Anzahl T_{reg} , bei Patienten mit Meningeosis lymphomatosa sogar einen signifikant erhöhten Anteil der T_{reg} .

Des Weiteren wurden mit Hilfe eines *in vitro*-Zell-Migrations-Assays Unterschiede bezüglich der chemotaktischen Aktivität von T_{reg} ermittelt. Tatsächlich konnten wir eine erhöhte Migrationsbereitschaft dieser Zellen bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen des ZNS nachweisen, während T_{reg} bei Patienten mit nicht-entzündlichen neurologischen Störungen keine gesteigerte Transmigration zeigten.

Um die Annahme zu bekräftigen, dass die Chemokine CCL-17 und CCL-22 für die Migrationseigenschaften der T_{reg} ausschlaggebend sind, wandten wir einen Blockierungsversuch an, in dem mittels monoklonalen anti-CCL-17- und anti-CCL-22-Antikörper die genannten Chemokine blockiert und damit ihre Funktionen aufgehoben wurden. Wie erwartet,

war die T_{reg} -spezifische Wanderung bei Patienten mit Neoplasie im ZNS signifikant reduziert, wenn im Vorfeld beide Antikörper zu den Liquorüberständen hinzugegeben wurden.

Mittels ELISA wurden weitere Chemokine, die im Zusammenhang mit Transmigration möglicherweise eine tragende Rolle spielen, gescreent. Erhöhte Konzentrationen von CCL-17, CCL-22, IP-10, IL-8 sowie MIP-1 β konnten im Liquor von Patienten mit neoplastischer ZNS-Erkrankung analysiert werden.

Zusammengefasst lassen diese Ergebnisse vermuten, dass neoplastische Zellen im zentralen Nervensystem T_{reg} -spezifische Chemokine sezernieren, welche ursächlich an einer gerichteten Transmigration der T_{reg} ins ZNS beteiligt sind. Durch diesen Prozess wird in der Tumorumgebung ein Mikromilieu erzeugt, in dem konventionelle T-Lymphozyten verstärkt supprimiert werden, was das Überleben und Wachstum der malignen Zellen, also die Tumortoleranz begünstigen könnte.