

Isabella Schröder

Dr. med.

## **T-Zell Homöostase bei Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose**

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. B. Wildemann

In meiner Doktorarbeit habe ich die Frage untersucht ob T-Zellen (CD4+ und CD8+) von MS-Patienten andere Telomerlängen, respektive kürzere, haben als gesunde Probanden, was auf eine erhöhte T-Zell-Proliferation in der Peripherie hinweisen würde. Um eine Verlängerung der durch Zellteilung verkürzten Telomere durch das zelleigene Enzym Telomerase auszuschließen, wurde auch die Aktivität dieses Enzyms gemessen.

Sowohl für die Bestimmung der Telomerlängen als auch der Telomeraseaktivität wurden T-Zellen mittels MACS-Separation aus dem peripher entnommenen Blut von Patienten mit klinisch gesicherter Multipler Sklerose und gesunden Kontrollpersonen separiert. Nach der DNA-Isolation mittels Ethanol-fällung wurden die Telomerlängen mit Hilfe eines standardisierten Southern Blots bestimmt. Für die Bestimmung der Telomeraseaktivität war es zunächst nötig das Enzym aus den Zellen zu extrahieren, anschließend fügte die extrahierte Telomerase in einem Ansatz Telomerasequenzen an einen synthetischen Primer, welche dann durch PCR verlängert wurden. Die Telomerase-vermittelten PCR-Produkte wurden dann durch einen ELISA nachgewiesen.

Die Ergebnisse meiner Arbeit zum Vergleich von Telomerlängen und Telomeraseaktivität von CD4+ und CD8+-T-Zellen aus peripher entnommenem Blut von MS-Patienten und Gesunden sind im Zusammenhang mit einer Studie über die TREC-Konzentrationen im Blut einer vergleichbaren Gruppe von Patienten und Kontrollen zu betrachten. Diese Studie beobachtet ein TREC-Level bei CD4+ und CD8+-Zellen von MS-Patienten, das dem dreißig Jahre älterer Kontrollen entspricht. Diese Verringerung der TRECs bei Patienten ist entweder auf einen erhöhten T-Zell-Turnover in der Peripherie, das heißt ausserhalb des Thymus zurückzuführen, oder aber auf eine verminderte Produktion von T-Zellen durch den Selben. Da weder die Telomerlängen noch die Telomeraseaktivität, welche beide als Proliferationsmarker angesehen werden können, bei Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose im Vergleich zu Gesunden verändert waren, kann man den erhöhten T-Zell-Turnover als Ursache für das verminderte TREC-Level ausschließen.

Schlussendlich lassen diese Ergebnisse auf eine veränderte periphere T-Zell-Homöostase bei MS-Patienten schließen, die ihren Ursprung im Thymus hat. Dieser veränderte T-Zell-Pool könnte periphere Immuntoleranzmechanismen beeinträchtigen und so zu einer gegen das eigene Gewebe gerichteten Immunreaktion führen, die dann die Erkrankung Multiple Sklerose hervorruft.