

Arthur Liesz
Dr. med.

Die Bedeutung regulatorischer T-Zellen an der postischämischen Inflammation im experimentellen Schlaganfallmodell

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Veltkamp

Lokale Entzündungsmechanismen sowie Veränderungen des peripheren Immunsystems spielen eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls. Eine Hirnischämie induziert die Expression proinflammatorischer Zytokine, die Aktivierung lokaler Entzündungszellen sowie die Invasion von Leukozyten. Trotz einer wachsenden Zahl an Daten zu Mechanismen der entzündlichen Gewebeschädigung nach Hirninfarkt sind endogene Mechanismen, die an der Limitierung der postischämischen Neuroinflammation beteiligt sind, bisher nicht ausreichend untersucht worden. Regulatorische T-Zellen (Treg) stellen eine Subpopulation von T-Zellen mit potenten immunsuppressiven Eigenschaften dar, deren physiologische Rolle in der Verhinderung einer überschießenden Immunreaktion sowie der Regulation der Lymphozyten-Homöostase besteht.

Diese Arbeit sollte den Einfluss von Treg auf die zerebrale und systemische inflammatorische Reaktion bei experimentellem, ischämischem Schlaganfall im Mausmodell untersuchen. Dazu wurden Treg mittels CD25-spezifischer Antikörper depletiert oder es wurden adoptive Zelltransfer-Experimente durchgeführt, um die Treg-Defizienz zu modellieren. Infarktgrößen wurden mittels histologischer Infarktvolumetrie bestimmt, das Verhaltensdefizit in Verhaltenstest gemessen. Die Hirninvansion von Leukozyten sowie die mikrogliale Aktivierung wurden histologisch oder mittels Durchflusszytometrie analysiert. Die Expression zerebraler Zytokine konnte durch RT-PCR gemessen werden, sowie die intrazytoplasmatische Expression von Zytokinen in T-Zellen mittels FACS bestimmt werden, die systemische Zytokin-Sekretion wurde durch ELISA analysiert. Der Einfluss bestimmter Zytokine konnte durch intrathekale Injektion neutralisierender Antikörper oder rekombinanter Zytokine aufgedeckt werden. Es wurde der Ko-Transfer von Treg aus Wildtyp Mäusen oder IL-10-defizienten Mäusen verwendet, um den spezifischen Einfluss von IL-10 zu untersuchen.

Die Depletion von Treg führte zu einem verzögerten Infarktgrößenwachstum sowie erhöhtem Verhaltensdefizit nach Ischämie. Die Treg-Defizienz führte zu einer Aktivierung von Mikroglia und invadierenden Zellen. Mikroglia stellte die Hauptquelle zerebraler TNF- α und T-Zellen von IFN- γ dar, die Sekretion dieser Zytokine war in Treg-depletierten Mäusen erhöht. Die Neutralisation dieser proinflammatorischen Zytokine führte wiederum zu einer Infarktgrößenreduktion. Dabei bedingte der frühe Anstieg der TNF- α Expression die spätere IFN- γ

Sekretion aus invadierenden T-Zellen. IL-10 führte zu einer Infarktgrößenreduktion nach intrathekaler Applikation, es normalisierte die Infarktgröße in Treg-depletierten Tieren mit exazerbiertem Infarktvolumen und supprimierte die überschießende zerebrale Zytokinproduktion nach Treg Depletion. IL-10-defiziente Treg hingegen besaßen keine immunsuppressiven und neuroprotektiven Eigenschaften in diesem Tiermodell.

Zusammenfassend stellen Treg eine wichtige endogene Zellpopulation dar, die eine unkontrollierte Immunantwort nach ischämischer Läsion des ZNS supprimieren und somit einen entzündlichen Kollateralschaden des umgebenden Gewebes verhindern. Dabei stellt die Sekretion des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 durch Treg Zellen einen essentiellen Mechanismus des neuroprotektiven Effektes dieser Zellen dar.