

Anna Kisielewicz

Dr. med.

Quantitativer Nachweis und funktionale Untersuchung regulatorischer T-Zellen im Kreislauf von gesunden Schwangeren, bei Patientinnen mit Vorzeitiger Intrauteriner Aktivierung und bei Patienten nach einer Nierentransplantation

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

Die Ausbildung der peripheren Immuntoleranz stellt eine wichtige Voraussetzung dar, sowohl für die Aufrechterhaltung einer gesunden Schwangerschaft als auch für den erfolgreichen Verlauf einer Organtransplantation. Störungen dieser Immuntoleranz sind vermutlich in die Pathogenese von schwangerschaftsassozierten Erkrankungen, sowie in die Pathogenese der akuten Transplantatabstoßung involviert. Der Anteil der Treg-Zellen am Gesamt-CD4⁺-T-Helfer-Zellpool und ihre Funktion spielen eine zentrale Rolle für die Toleranzentstehung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl der Anteil der CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen an Gesamt-CD4⁺-T-Helfer-Zellen als auch die suppressive Aktivität dieser Zellen bei Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu nicht schwangeren Probandinnen sowie im Vergleich zu Patientinnen mit Vorzeitiger Intrauteriner Aktivierung getestet. Darüber hinaus wurden vergleichende Analysen der Treg-Zellen bei Patienten nach einer Nierentransplantation mit einer stabilen Nierenfunktion und im Fall einer akuten Abstoßung durchgeführt.

Wir haben gezeigt, dass der Anteil der Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellpools am T-Helfer-Zellpool im Verlauf einer normalen Schwangerschaft signifikant abfällt. Erstaunlicherweise konnte ein signifikanter Abfall der Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen auch bei Patienten nach einer Nierentransplantation festgestellt werden, unabhängig davon, ob die transplantierte Niere abgestoßen wurde oder nicht. Bei Patientinnen mit Vorzeitiger Intrauteriner Aktivierung war der Anteil der CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen im peripheren Kreislauf nur bei PPROM erniedrigt. Dagegen konnte keine signifikante Veränderung des Anteils dieser Zellen bei Frauen mit unhemmbarer Wehentätigkeit und vorzeitiger Entbindung beobachtet werden.

Die suppressive Aktivität der isolierten CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen blieb im Laufe der normalen Schwangerschaft relativ konstant und erreichte am Termin einen signifikanten Abfall. Bei Patientinnen mit vorzeitiger unhemmbarer Wehentätigkeit konnte eine Abnahme

der hemmenden Funktion der Treg-Zellen ermittelt werden. Ähnlich ließ sich eine deutlich verminderte immunsuppressive Funktion der Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen bei nierentransplantierten Patienten mit akuter Organabstoßung gegenüber von Patienten mit stabiler Organfunktion nachweisen.

Um zu untersuchen, ob verminderte suppressive Aktivität mit einem Veränderungen der FoxP3⁺DR⁺-Treg-Zellen assoziiert ist, wurde deren Anteil am Gesamt-Treg-Zellpool und ihre HLA-DR MFI bestimmt. Diesbezüglich haben wir den Anteil der FoxP3⁺DR⁺-Subpopulation am Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellpool im Verlauf einer gesunden Schwangerschaft sowie in Verbindung mit gestations-spezifischen Erkrankungen und Transplantatabstoßung getestet. Der Anteil der FoxP3⁺DR⁺-Tregs fiel ähnlich den Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen im Laufe der Schwangerschaft ab. Wir konnten keine signifikanten Veränderungen bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder Zervixinsuffizienz nachweisen. Patientinnen mit PPRM zeigten dagegen einen deutlich erhöhten Anteil der FoxP3⁺DR⁺-Tregs auf. Es wurden keine quantitativen Veränderungen dieser Subpopulation bei Patienten nach einer Transplantation beobachtet. Wir konnten jedoch signifikante Veränderungen der Expressionsstärke von HLA-DR (HLA DR MFI) der FoxP3⁺DR⁺-Tregs nachweisen. Es gab diesbezüglich keine signifikante Veränderung im Laufe der gesunden Schwangerschaft. Wir konnten allerdings einen signifikanten Abfall vom MFI-HLA-DR der FoxP3⁺DR⁺-Treg-Zellen bei Patientinnen mit vWT und transplantierten Patienten mit akuter Organabstoßung im Vergleich zu Kontrollpersonen beobachten.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass der verminderte Anteil der CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen an Gesamt-CD4⁺-T-Helfer-Zellpool keinen Einfluss auf die Wehentätigkeit in der Schwangerschaft aufweisen. Im Weiteren haben wir nachgewiesen, dass sowohl Frauen mit vorzeitiger unhemmbarer Wehentätigkeit als auch die nierentransplantierten Patienten mit akuter Abstoßung mit einer signifikant erniedrigten HLA-DR-Expression der FoxP3⁺DR⁺-Treg-Subpopulation aufweisen. Diese ist mit einer signifikant verminderten suppressiven Aktivität der CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen assoziiert. Darüber hinaus ist eine verminderte funktionale Aktivität mit einem verminderten Anteil der FoxP3⁺DR⁺-Treg an Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellpools bei Schwangeren am Termin assoziiert. Wir vermuten, dass sowohl der Anteil der HLA-DR⁺-Treg-Zellen als auch das Ausmaß der HLA-DR-Expression dieser Treg-Zellpopulation einen potenziellen Einfluss auf die suppressive Aktivität der Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellen ausüben.