

Nicole Seißler

Dr. sc. hum.

## **Die Bedeutung von $CD4^+CD127^{low+/-}FoxP3^+$ regulatorischen T-Zellen und deren Subpopulationen für den Erhalt der Immuntoleranz bei nierentransplantierten und autoimmunologisch erkrankten Patienten**

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

Für die Immuntoleranz gegenüber Auto- und Alloantigenen sind regulatorische T-Zellen von entscheidender Bedeutung. Defekte dieser Zellen führen zu Autoimmunerkrankungen und Abstoßungsreaktionen nach einer Transplantation.

In dieser Doktorarbeit wurden  $CD4^+CD127^{low+/-}FoxP3^+$ -Treg-Zellen und deren Treg-Subpopulationen ( $DR^{high+}CD45RA^-$ ,  $DR^{low+}CD45RA^-$ ,  $DR^-CD45RA^-$  und  $DR^-CD45RA^+$ -Tregs) von transplantierten und autoimmunologisch erkrankten Patienten quantitativ mittels der Durchflusszytometrie bestimmt. Ferner wurden  $CD4^+CD127^{low+/-}CD25^+$ -Treg-Zellen dieser Patienten und die vier Treg-Subpopulationen von gesunden Probanden mit Hilfe von Suppressionsassays funktional getestet.

Die prägnantesten Unterschiede zeigten sich bei den transplantierten Patienten durch eine stark eingeschränkte suppressive Aktivität der  $CD4^+CD127^{low+/-}CD25^+$ -Treg-Population bei Patienten mit einer akuten Abstoßung. Ferner war deren Anteil der  $DR^{high+}CD45RA^-$ -Tregs an der gesamten  $CD4^+CD127^{low+/-}FoxP3^+$ -Treg-Population erniedrigt. Diese Erniedrigung bildete sich einen Monat nach Transplantation aus und entwickelte bei langzeittransplantierten Patienten den auffälligsten Unterschied. Die funktionale Auswertung der vier Treg-Subpopulationen von gesunden Probanden bewies, dass diese  $DR^{high+}CD45RA^-$ -Treg-Zellen das stärkste suppressive Potential der gesamten  $CD4^+CD127^{low+}CD25^+$ -Treg-Population besitzen.

Der Verlust dieser  $DR^{high+}CD45RA^-$ -Tregs resultierte bei Patienten mit akuter Abstoßung und klinisch relevanten Borderline-Veränderungen in einer verminderten MFI. Die Patienten waren dadurch eindeutig von Patienten mit subklinischer Borderline-Abstoßung und Patienten mit einer Nierenfunktionsverschlechterung, auf Grund nicht immunologischer Genese, abgrenzbar. Methylprednisolon, das zur Behandlung von akuten und Borderline-Abstoßungen eingesetzt wird, zeigte in diesem Zusammenhang einen positiven Einfluss auf die MFI und

den Anteil der stark suppressiv wirkenden DR<sup>high+</sup>CD45RA<sup>-</sup>-Tregs an der gesamten CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low+</sup>CD25<sup>+</sup>-Treg-Population.

Das auffälligste Ergebnis bei der Untersuchung der CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low+/-</sup>FoxP3<sup>+</sup>-Tregs und deren Subpopulationen von Patienten mit den Autoimmunerkrankungen SLE und Wegener Granulomatose war die starke Abnahme des Anteils der DR<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>-Treg-Population an den CD4<sup>+</sup>-T-Zellen bei SLE-Patienten mit aktiver Erkrankung. Darüber hinaus wies die MFI von HLA-DR der DR<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>-Tregs bei dieser Patientengruppe und bei den Wegener-Patienten mit aktiver Erkrankung eine Verminderung im Vergleich zur Kontrollgruppe bzw. den Patienten in Remission auf. Die Auswertungen des suppressiven Potentials demonstrierten jedoch unabhängig von der Krankheitsaktivität und dem Niveau der MFI von HLA-DR der DR<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>-Tregs eine funktionelle Beeinträchtigung der CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low+/-</sup>FoxP3<sup>+</sup>-Treg-Population bei SLE-Patienten und Patienten mit Wegener Granulomatose.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass bei transplantierten Patienten die Zusammensetzung der CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low+/-</sup>FoxP3<sup>+</sup>-Treg-Population aus bestimmten Treg-Subpopulationen einen starken Einfluss auf das suppressive Potential dieser Zellen hat. Vor allem die aktivierten, stark suppressiv wirkenden DR<sup>high+</sup>CD45RA<sup>-</sup>-Tregs sind von entscheidender Bedeutung für das suppressive Potential der gesamten CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low+/-</sup>FoxP3<sup>+</sup>-Treg-Population. Die Abwesenheit dieser Zellen verursacht bei transplantierten Patienten mit akuter Abstoßung oder klinisch relevanten Borderline-Veränderungen eine funktionale Einschränkung der gesamten Treg-Population.

Die Evaluierung der Expressionsstärke von HLA-DR der DR<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>-Treg-Population - darstellbar durch die MFI - repräsentiert deshalb eine spezifische und sensitive Methode zur Erkennung von akuten und klinisch relevanten Borderline-Abstoßungen.

Patienten mit den Autoimmunerkrankungen SLE und Wegener Granulomatose scheinen im Vergleich zu transplantierten Patienten vor allem andere Mechanismen, als den Verlust der stark suppressiv wirkenden DR<sup>high+</sup>CD45RA<sup>-</sup>-Tregs, für die verminderte suppressive Aktivität der gesamten CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low+/-</sup>FoxP3<sup>+</sup>-Treg-Population zu besitzen.