

Linda Schober
Dr. med.

Quantitativer und funktionaler Nachweis regulatorischer T-Zell-Subpopulationen bei Patientinnen mit vorzeitiger und zeitgerechter Wehentätigkeit am Termin

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

Regulatorische T-Zellen sind für die Induktion einer Immuntoleranz sowohl gegenüber Autoantigenen als auch gegenüber Fremdanitigenen verantwortlich. Sie tragen daher auch maßgeblich zum Erhalt einer Schwangerschaft bei.

In dieser Doktorarbeit wurden gesunde, schwangere Frauen während des normalen Schwangerschaftsverlaufes als auch Patientinnen mit spontaner, zeitgerechter und vorzeitiger, unhemmbarer Wehentätigkeit bezüglich ihrer CD4⁺CD25⁺CD127^{low+/-}FoxP3⁺-regulatorischen T-Zellen untersucht. Neben der Anzahl und der suppressiven Aktivität der regulatorischen T-Zellen, wurden auch die Veränderungen der Zusammensetzung des Treg-Zellpools aus unterschiedlichen Subpopulationen (DR^{low+}CD45RA⁻, DR^{high+}CD45RA⁻, DR⁻CD45RA⁻ und naive DR⁻CD45RA⁺-Tregs) dokumentiert.

Während des normalen Schwangerschaftsverlaufes konnten wir keine Veränderungen der CD4⁺-T-Helferzellen innerhalb des gesamten Leukozyten-Zellpool feststellen. Ebenso zeigten sich keine verminderten Anteile CD4⁺CD25⁺CD127^{low+/-}FoxP3⁺-Tregs an der CD4⁺-T-Helferzellpopulation. Die Zusammensetzung des Treg-Zellpools änderte sich während der Schwangerschaft jedoch in charakteristischer Weise. Schon sehr früh reagiert das Immunsystem auf fetale Allo-Antigene, indem es naive DR⁻CD45RA⁺-Tregs rasch in DR^{low+}CD45RA⁻ und DR^{high+}CD45RA⁻-Tregs umwandelt. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf steigen die Anteile der naiven DR⁻CD45RA⁺-Tregs an, während die Anteile der stark suppressiven DR^{low+}CD45RA⁻ und DR^{high+}CD45RA⁻-Tregs sinken. Da die funktionale Aktivität der regulatorischen T-Zellen dennoch bis zum Termin weitgehend erhalten bleibt, liegt die Vermutung nahe, dass naive DR⁻CD45RA⁺-Tregs, welche in der Schwangerschaft neu aus dem Thymus ausgeschüttet werden, eine andere suppressive Aktivität aufweisen als naive DR⁻CD45RA⁺-Tregs von nicht schwangeren Frauen.

Erst mit Einsetzen der spontanen, zeitgerechten Wehentätigkeit, kam es zu einer Verminderung der suppressiven Aktivität, wobei sich das Verhältnis naiver zu stark suppressiven Tregs wieder umkehrte. Es kam zu einer erneuten Verminderung des Anteils naiver DR⁻CD45RA⁺-Tregs, während der Anteil stark suppressiver DR^{high+}CD45RA⁻-Tregs wieder anstieg. Überraschenderweise war die spontane Entbindung am Termin trotz erhöhter Anteile der stark suppressiven DR^{high+}CD45RA⁻-Tregs und einer erhöhten HLA-DR MFI der DR⁺CD45RA⁻-memory-Tregs mit einer verminderten suppressiven Aktivität des Treg-Zellpools assoziiert.

Ebenso wie die spontane, zeitgerechte Wehentätigkeit, wies auch die vorzeitige, unhemmbare Wehentätigkeit einen verminderten Anteil der CD4⁺-T-Helferzellen am gesamten Leukozyten-Zellpool auf. Im Vergleich zu schwangeren Frauen ohne Wehentätigkeit im gleichen Gestationsalter, zeigten Patientinnen mit vorzeitiger, unhemmbarer Wehentätigkeit

keine Veränderungen bezüglich des Anteils der $CD4^+CD25^+CD127^{low+/-}FoxP3^+$ -Tregs an der $CD4^+$ -T-Helferzellpopulation. Jedoch war die suppressive Aktivität bei Patientinnen mit vorzeitiger, unhemmbarer Wehentätigkeit signifikant erniedrigt. Diese Erniedrigung der suppressiven Aktivität war dabei entweder durch verminderte Anteile der naiven $DR^-CD45RA^+$ -Tregs und erhöhte Anteile der $DR^-CD45RA^-$ - und $DR^{low+}CD45RA^-$ -memory-Tregs charakterisiert oder mit erhöhten Anteilen der naiven $DR^-CD45RA^+$ -Tregs und erniedrigten Anteilen der $DR^{low+}CD45RA^-$ -Tregs und besonders der $DR^{high+}CD45RA^-$ -Tregs verbunden. Beide Konstellationen der Treg-Zusammensetzung sind dabei mit einer erniedrigten HLA-DR MFI der $DR^+CD45RA^+$ -memory Treg-Subpopulation assoziiert.

Insgesamt lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass die kontinuierliche Umwandlung von naiven $DR^-CD45RA^+$ -Tregs in reife und stark suppressive $HLA-DR^{high+}$ -Tregs obligatorisch für einen normalen Schwangerschaftsverlauf ist.

Des Weiteren weisen unsere Ergebnisse auch darauf hin, dass naive $DR^-CD45RA^+$ -Tregs, die in der Schwangerschaft neu aus dem Thymus nachgeliefert werden müssen, womöglich eine bessere suppressive Aktivität aufweisen als naive $DR^-CD45RA^+$ -Tregs gesunder, nicht schwangerer Frauen.

Zusätzliche Studien zur Untersuchung der funktionalen Aktivität der unterschiedlichen Treg-Subpopulationen von nicht schwangerer Frauen als auch gesunder, schwangerer Frauen und Patientinnen mit schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen sind demnach erforderlich.