

Sophia Theresa Rechenberg

Dr. med.

Subpopulationen maternaler regulatorischer T-Zellen im komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf und bei schwangerschaftsassozierten Erkrankungen

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

Zur Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber Auto- und Alloantigenen spielen $CD4^+CD127^{low+/-}CD25^+Foxp3^+$ -regulatorische-T-Zellen (Tregs) eine entscheidende Rolle. Deshalb sind für den komplikationslosen Verlauf einer Schwangerschaft, bei der ein semi-allogener Fetus über 40 Wochen aktiv vom maternalen Immunsystem toleriert werden muss, eine adäquate Anzahl und eine ausreichende Funktion dieser Zellen unerlässlich.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des Fluorescence Activated Cell Sortings (FACS) der Anteil der $CD4^+CD127^{low+/-}CD25^+Foxp3^+$ -Treg-Zellen am Gesamt- $CD4^+$ -T-Helfer-Zellpool bei Probandinnen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf und bei Patientinnen mit schwangerschaftsassozierten Erkrankungen (Präeklampsie, Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count-(HELLP)-Syndrom, Preterm premature rupture of fetal membranes (PPROM), isthmozervikale Insuffizienz, vorzeitige, unaufhaltsame Wehentätigkeit und Gestationsdiabetes) quantifiziert. Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich der Differenzierungszustand des $CD4^+CD127^{low+/-}CD25^+Foxp3^+$ -Treg-Zellpools im Verlauf der komplikationslosen Schwangerschaft, bzw. beim Auftreten schwangerschaftsassoziierter Erkrankungen verändert. Hierzu wurden die Anteile von vier charakteristischen Treg-Subpopulationen (naive $DR^+CD45RA^+$ -Tregs, $DR^+CD45RA^-$ -memory-Tregs, $DR^{low+}CD45RA^-$ -memory-Tregs und $DR^{high+}CD45RA^-$ -memory-Tregs) am Gesamt-Treg-Zellpool identifiziert.

Schwangere mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf wiesen im Vergleich zu nicht-schwangeren Probandinnen einen verminderten Anteil an $CD4^+$ -T-Helfer-Zellen im peripheren Blut auf. Weiterhin nahm der Anteil der $CD4^+CD127^{low+/-}CD25^+Foxp3^+$ -Treg-Zellen am $CD4^+$ -T-Helfer-Zellpool im Verlauf der komplikationslosen Schwangerschaft ab und veränderte seine Zusammensetzung auf charakteristische Weise: Der Anteil der naiven $DR^+CD45RA^+$ -Treg-Subpopulation stieg, wahrscheinlich aufgrund einer mit der

fortschreitenden Schwangerschaft gesteigerten Ausschüttung von Recent thymic emigrants (RTE) aus dem Thymus. Parallel dazu sank der Anteil der DR^{high+}CD45RA⁻-memory-Treg- und DR^{low+}CD45RA⁻-memory-Treg-Subpopulation. Die prägnantesten Veränderungen der Zusammensetzung des Treg-Zellpools traten im zweiten Trimenon auf. Der Anteil der DR⁻CD45RA⁻-memory-Treg-Subpopulation blieb im Verlauf der komplikationslosen Schwangerschaft konstant.

Im Vergleich zu Schwangeren mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf zeigte sich die Zusammensetzung des CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺Foxp3⁺-Treg-Zellpools bei Patientinnen mit Präeklampsie, HELLP-Syndrom und vorzeitiger, unaufhaltsamer Wehentätigkeit signifikant verändert. Bei Patientinnen mit Präeklampsie sowie bei Patientinnen mit vorzeitiger, unaufhaltsamer Wehentätigkeit war der Anteil an naiven DR⁻CD45RA⁺-Tregs signifikant vermindert und der Anteil der DR^{low+}CD45RA⁻-memory-Treg-Subpopulation signifikant erhöht. Darüber hinaus war der Anteil der DR⁻CD45RA⁻-memory-Treg-Subpopulation bei Patientinnen mit vorzeitiger, unaufhaltsamer Wehentätigkeit und der Anteil der DR^{high+}CD45RA⁻-memory-Treg-Subpopulation bei Patientinnen mit Präeklampsie erhöht. Bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom zeigte sich als einzige charakteristische Veränderung der Zusammensetzung des Treg-Zellpools ebenfalls eine vergrößerte DR^{high+}CD45RA⁻-memory-Treg-Subpopulation. Bei Patientinnen mit PPRM, isthmozervikaler Insuffizienz und Gestationsdiabetes traten verglichen mit Probandinnen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf keine signifikanten Veränderungen der Zusammensetzung des Treg-Zellpools auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich für einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf die Zusammensetzung des Treg-Zellpools in charakteristischer Weise verändern muss und dass Störungen bei diesem Prozess mit dem Auftreten von schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen assoziiert sind. Weitere Studien unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass bei Patientinnen mit Präeklampsie und bei Patientinnen mit vorzeitiger, unaufhaltsamer Wehentätigkeit eine eingeschränkte Funktion des CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Zellpools vorliegt. Da diese Patientinnen stets einen verminderten Anteil der naiven DR⁻CD45RA⁺-Treg-Subpopulation aufweisen, liegt die Vermutung nahe, dass eine verminderte Ausschüttung dieser Subpopulation aus dem Thymus für die Pathogenese dieser Erkrankungen von Bedeutung ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass anders als bisher angenommen nicht funktionale Defizite der DR⁺CD45RA⁻-memory-Treg-Subpopulation, sondern eher eine Veränderung der

Zusammensetzung des Treg-Zellpools an der Entstehung dieser schwangerschaftsspezifischer Erkrankungen ursächlich beteiligt ist.

Um die Bedeutung der Veränderungen des Treg-Zellpools sowohl im Verlauf der komplikationslosen Schwangerschaft als auch bei schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen weiterführend zu beurteilen, sind vergleichende Untersuchungen bezüglich der funktionalen Aktivität der einzelnen Treg-Subpopulationen bei Nicht-Schwangeren, gesunden Schwangeren und Schwangeren mit charakteristischen gestationsspezifischen Erkrankungen erforderlich.