

Holger Schulz  
Dr. med.

## **Tubuläre Epithelzellen als akzessorische Zellen einer Superantigen induzierten T-Zell-Aktivierung**

Geboren am 8. Mai 1965 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 23.5.1984  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 - WS 1997  
Physikum am 04.09.1991 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Durban/Südafrika  
3. Staatsexamen am 27.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie  
Betreuerin: Frau Prof. Dr. rer. Nat. G. M. Hänsch

Chronisch entzündliche Erkrankungen der Niere sind durch den fortschreitenden Verlust der renalen Funktion gekennzeichnet. Immunhistologische Analysen des entzündlich veränderten tubulären Gewebes weisen auf direkte Interaktionen zwischen T-Zellen und Gewebszellen, insbesondere tubulären Epithelzellen hin.

Entsprechend befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Funktion tubulärer Epithelzellen als akzessorische Zellen der T-Zell-Aktivierung. Ich konnte zeigen, daß rekombinantes  $\gamma$ -IFN die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen auf den tubulären Epithelzellen in Kultur induzierte. Auch die Expression des konstitutiv exprimierten Adhäsionsmolekül ICAM-1 wurde durch  $\gamma$ -IFN deutlich gesteigert. Die Expression der Moleküle B7-1 und B7-2, die auf professionell antigenpräsentierenden Zellen über den T-Zell-Liganden CD28 kostimulatorische Signale vermitteln, war auf der Oberfläche der  $\gamma$ -IFN stimulierten tubulären Epithelzellen nicht nachweisbar.

Ko-Kultivierung  $\gamma$ -IFN stimulierter tubulärer Epithelzellen mit Staphylokokken Enterotoxin reaktiven T-Zell Klonen und Staphylokokkus Enterotoxin führte zu einer signifikanten Aktivierung der T-Zellen, gemessen als Proliferation (Einbau von  $^3\text{H}$ -Thymidin) bzw. als Interleukin-2 Freisetzung. Monoklonale Antikörper gegen MHC-Klasse-II und ICAM-1 hemmten die T-Zell-Proliferation. Tubuläre Epithelzellen induzierten auch die Proliferation ruhender, peripherer T-Zellen, wie für Zellen verschiedener Spender gezeigt werden konnte.

In vitro kultivierte tubuläre Epithelzellen sind somit in der Lage, nach Stimulation mit  $\gamma$ -IFN, T-Zellen zu aktivieren. Ein erstes Signal wird offenbar durch die Bindung des MHC-Klasse-II-Enterotoxin-Komplexes an den T-Zell-Rezeptor vermittelt. Wie das zweite Signal, das für eine vollständige T-Zell-Aktivierung notwendig ist, zustande kommt ist unklar. Bei professionell antigenpräsentierenden Zellen ist die Interaktion von B7 auf den akzessorischen Zellen mit CD28 auf der T-Zelle entscheidend. Da ich auf tubulären Epithelzellen weder

B7-1 noch B7-2 nachweisen konnte und Antikörper gegen B7-1 oder B7-2 die T-Zell-Proliferation nicht hemmten, erscheint dies unwahrscheinlich. Kostimulation via ICAM-1 erscheint möglich, andere Oberflächenproteine wurden bisher nicht untersucht.

Da die bekannteste Funktion der MHC-Klasse-II-Moleküle die Präsentation von Antigenpeptiden oder Superantigenen an CD4+ T-Zellen ist, wäre es durchaus möglich, daß MHC-Klasse-II positive TEC an lokalen Immunreaktionen beteiligt sind. In Abhängigkeit eines verfügbaren kostimulatorischen Signals und dem Vorhandensein eines adäquaten Antigens, kann die Interaktion zwischen tubulären Epithelzellen und T-Zellen dabei sowohl zu einer Aktivierung aber auch zu einer Anergie der T-Zellen führen.