

Angèle Leick

Dr. med

Die Bedeutung der T-Zell-Differenzierung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und bei Patienten mit Nierenersatztherapie

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Andrea Steinborn-Kröhl

Die chronische Niereninsuffizienz geht mit einer Dysfunktion des Immunsystems einher, welche vor allem das T-Zellkompartiment betrifft. Die Akkumulation von Urämietoxinen und Entzündungsmediatoren, oxidativer Stress, aber auch hormonelle Veränderungen führen bei Patienten mit End-Stage Renal Disease (ESRD) zu charakteristischen Veränderungen innerhalb des CD4⁺-T-Helferzellpools, welche mit einer vorzeitigen Alterung des Immunsystems vereinbar sind. Mittlerweile wird angenommen, dass numerische und funktionale Veränderungen der Responder (Tresps) und regulatorischen (Tregs) T-Zellen bei ESRD-Patienten das Outcome einer potenziell bevorstehenden Nierentransplantation beeinflussen. Hierbei wird unter anderem dem Gleichgewicht von protektiven Tregs zu Transplantat-schädlichen Tresps eine besondere Bedeutung beigemessen. Derzeit ist noch unklar, welchen Einfluss die Niereninsuffizienz und unterschiedliche Nierenersatzverfahren auf die Differenzierung von Tregs und Tresps haben.

In meiner Arbeit wurde deshalb die Differenzierung von Recent Thymic Emigrant (RTE)-Tregs/Tresps zu CD31⁻-Memory-Tregs/Tresps und ihr Einfluss auf die suppressive Aktivität von Treg-Subpopulationen bei gesunden Kontrollpersonen, ESRD-, Dialyse- und nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion und solchen mit Abstoßungsreaktion untersucht. Hierfür wurde die Zusammensetzung des Gesamt-CD4⁺CD127^{low+/-}-FoxP3⁺-Treg- und CD4⁺CD127⁺FoxP3⁻-Tresp-Pools, sowie des ICOS⁺- und ICOS⁻-Treg/Tresp-Pools mit RTE-, Mature-Naive-(MN)-, CD31⁺-Memory- und CD31⁻-Memory-Tregs/Tresps dieser Studiengruppen mittels 6-Farben Durchflusszytometrie analysiert. Zusätzlich wurde die suppressive Wirkung von mittels Magnetic-Activated-Cell-Sorting (MACS) isolierter CD4⁺CD127^{low+/-}-CD25⁺-Tregs, welche mit Hilfe eines Cell-Sorters in CD45RA⁺- und CD45RA⁻-Tregs oder in ICOS⁺- und ICOS⁻-Tregs aufgetrennt wurden, in Ko-Kultur mit autologen Responder T-Zellen getestet.

Es konnte gezeigt werden, dass RTE-Tregs von gesunden Kontrollpersonen im Laufe des Lebens zunehmend über CD31⁺-Memory- in CD31⁻-Memory-Tregs differenzieren, während RTE-Tresps verstärkt über MN-Tresps in CD31⁻-Memory-Tresps differenzieren. Dies führt zu einem signifikanten Anstieg der suppressiven Aktivität der Tregs im Laufe des Lebens. Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass divergente Differenzierungswege von Tregs und Tresps bei gesunden Kontrollpersonen mit der Entstehung von einerseits funktional starken Tregs und andererseits schwach reaktiven Tresps im Alter einhergehen. Vermutlich wird hierdurch das Risiko für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen im hohen Alter reduziert, während jedoch die Anfälligkeit für Infektionen zunimmt. Bei Dialysepatienten differenzierten sowohl RTE-Tregs, als auch RTE-Tresps über CD31⁺-Memory- in CD31⁻-Memory-Tregs/Tresps. Zudem nahm die suppressive Aktivität von Tregs bei Dialysepatienten im Laufe des Lebens signifikant ab. Vermutlich führt die Differenzierung von RTE-Tresps über CD31⁺-Memory-Tresps bei Dialysepatienten zu einer Abnahme der Sensitivität der Tresps für den suppressiven Einfluss der Tregs. Hierdurch entstehen scheinbar hoch reaktive Responder T-Zellen, welche nur insuffizient supprimiert werden können und maßgeblich das Auftreten von chronischen Entzündungsreaktionen bei diesen Patienten fördern.

Zudem konnte unter dem Einfluss der Niereninsuffizienz bei Dialysepatienten eine altersunabhängige verstärkte Differenzierung von RTE-Tregs/Tresps in CD31⁻-Memory-Tregs/Tresps beobachtet werden. Dies konnte auch im zweiten Teil meiner Arbeit für ICOS⁺- und ICOS⁻-RTE-Tregs/Tresps von niereninsuffizienten Patienten vor und nach Beginn der Dialysetherapie gezeigt werden und ist höchstwahrscheinlich auf eine stark reduzierte Ausschüttung von RTE-T-Zellen aus dem Thymus zurückzuführen. Bei ESRD- und Dialysepatienten differenzierten ICOS⁺-Tregs/Tresps und ICOS⁻-Tregs verstärkt über CD31⁺-Memory- in CD31⁻-Memory-Tregs/Tresps, während ICOS⁻-RTE-Tresps verstärkt über ICOS⁻-MN-Tresps differenzierten. Folglich war das Verhältnis von ICOS⁺-Tregs zu -Tresps unverändert und das von ICOS⁻-Tregs zu -Tresps erhöht, wodurch die Suppressivität beider Treg-Subsets bei diesen Patienten erhalten blieb. Nach der Transplantation, wiesen ICOS⁺-/ICOS⁻-RTE-Tresps weiterhin eine verstärkte Differenzierung auf, während die Differenzierung von ICOS⁺-/ICOS⁻-RTE-Tregs scheinbar zum Erliegen kam und durch eine kompensatorische Differenzierung von ICOS⁻-MN-Tregs ersetzt wurde. Folglich nahmen die Verhältnisse von ICOS⁺-Tregs zu -Tresps und ICOS⁻-Tregs zu -Tresps signifikant ab, wodurch der Erhalt der suppressiven Aktivität der Tregs bei nierentransplantierten Patienten langfristig nicht mehr möglich war. Für Patienten mit Transplantatabstoßung konnte ebenfalls eine vorzeitig erschöpfte Differenzierung ICOS⁺-/ICOS⁻-RTE-Tregs, sowie eine weitere

Verschiebung der Verhältnisse von ICOS⁺-Tregs zu -Tresps und ICOS⁻-Tregs zu -Tresps zu Gunsten Transplantat-schädlicher Tresps festgestellt werden.

Scheinbar kann die Toleranz-induzierende Differenzierung von ICOS⁺- und ICOS⁻-RTE-Tregs die funktionale Aktivität von Tregs bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erhalten, was nach Einsatz von Nierenersatzverfahren langfristig nicht möglich ist. Die langjährige Exposition gegenüber Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren scheint mit einer vorzeitig erschöpften Differenzierung von Tregs und Tresps einher zu gehen, welche sich möglicherweise negativ auf das Transplantat-Outcome auswirkt.