

Eman Hosny Mohammed Ibrahim

Dr. med.

Role of Bregs, Tregs and NKregs in renal transplantation

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Volker Daniel

Frühere Studien zeigen eine mögliche klinische Relevanz von regulatorischen T-Zellen (Tregs), IFN- γ -produzierenden Tregs (IFN- γ ⁺ Tregs) und regulatorischen natürlichen Killerzellen (NK regulatory cells) bei nierentransplantierten Patienten. Wir wissen allerdings noch wenig über regulatorische B-Zellen (Bregs) und deren Rolle in der Transplantation.

Bregs können die Immunantwort modulieren, indem sie Effektor-T- und NK-Zellen unterdrücken. Darüber hinaus können Bregs andere regulatorische Zellen, vor allem Tregs, induzieren. In der klinischen Transplantationsmedizin wird gegenwärtig erforscht, ob Bregs gegenregulatorische Immunreaktionen hervorrufen und das Transplantatüberleben verlängern können.

Ziel dieser Studie war, die Rolle von Bregs bei der Nierentransplantation zu erforschen., klinisch relevante Breg-Subtypen zu identifizieren, zu untersuchen, ob die Breg-Zellzahlen nach Nierentransplantation stabil bleiben und welche Wirkung Immunsuppressiva, Infektionen, oder Abstoßungsreaktionen auf Bregs ausüben. Des Weiteren wurde die Interaktion zwischen Bregs und anderen regulatorischen Zellen untersucht.

Es wurden Blutproben von 32 gesunden Kontrollen, 24 dialysepflichtigen Patienten und 106 Nierentransplantierten analysiert. Die nierentransplantierten Patienten wurden aufgrund der unterschiedlichen Dosis von verabreichten Immunsuppressiva in 2 Gruppen unterteilt: Patienten in der frühen postoperativen (innerhalb der ersten 6 Monate nach Nierentransplantation) und in der späten postoperativen (mindestens 6 Monate nach Transplantation) Phase. Gemessen wurde die Zellzahl von verschiedenen Lymphozyten-, Breg-, Treg-, NK-Subsets, und zytotoxischen Effektor-T-Zellen. Darüber hinaus wurden die Zytokinspiegel im Plasma bestimmt.

Es konnten 2 Breg-Subtypen bei Nierentransplantierten identifiziert werden, die mit guter Transplantatfunktion assoziiert sind, nämlich CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} und CD19⁺CD25⁺ Bregs. Interessanterweise waren die beiden Breg-Subtypen nicht miteinander assoziiert. Dies lässt auf 2 separate Breg-Subtypen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus schließen.

Dialysepflichtige Patienten und nierentransplantierte Patienten hatten niedrigere Zellzahlen von CD19+CD24^{high}CD38^{high} und CD19+CD25⁺ Bregs als gesunde Kontrollpersonen.

Anders als erwartet waren bei nierentransplantierten Patienten CD19+CD24^{high}CD38^{high} und CD19+CD25⁺ Bregs nicht mit der Dosis von Induktions- oder Erhaltungsimmunosuppression assoziiert. CD19+CD24^{hi}CD38^{hi} Bregs waren in der frühen postoperativen Phase höher als in der späten postoperativen Phase, während die Zellzahlen von CD19+CD25⁺ Bregs in beiden postoperativen Phase ähnlich waren. Im Gegensatz zu CD19+CD24^{high}CD38^{high} Bregs waren die Treg-Zellzahlen in der frühen postoperativen Phase niedriger als in der späten postoperativen Phase. Die Daten erlauben die Spekulation, dass CD19+CD24^{high}CD38^{high} Bregs früh nach Transplantation wirksam sind im Gegensatz zu Tregs, die nach Transplantation ansteigen und ihren Peak erst spät nach Transplantation erreichen.

In der aktuellen Studie waren bei nierentransplantierten Patienten CD19+CD25⁺Bregs unabhängig positiv assoziiert mit Tregs, während CD19+CD24^{high}CD38^{high} Bregs nicht mit Tregs korrelierten. Dieser Befund deutet auf eine mögliche Interaktion von CD19+CD25⁺ Bregs mit Tregs hin und dass CD19+CD25⁺ Bregs früher als Tregs nach Transplantation zum Einsatz kommen. In der Literatur wird vermutet, dass CD19+CD25⁺ Bregs zum Teil durch Induktion und Stimulation von Tregs ihre immunsuppressive Wirkung entfalten.

Neben der Treg-Stimulation werden noch andere Breg-Wirkmechanismen diskutiert, zum Beispiel Freisetzung von TGF- β 1 und IL-10 aus Bregs. In der aktuellen Studie waren bei nierentransplantierten Patienten TGF- β -Spiegel positiv assoziiert mit CD19+CD25⁺ Bregs. Darüber hinaus zeigten nierentransplantierte Patienten mit einer GFR > 30 ml/min höhere TGF- β -Serumspiegel als Patienten mit einer GFR <30 ml/min. Außerdem waren CD19+CD25⁺ Bregs positiv assoziiert mit IL-10⁺ Bregs. Möglicherweise produzieren CD19+CD25⁺ Bregs IL-10. Zukünftige In-vitro-Studien müssen die genauen Wirkmechanismen von Bregs und ihre Interaktionen mit anderen regulatorischen Zellen, vor allem Tregs, aufdecken.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Bregs nach Nierentransplantation von den häufig verwendeten Immunsuppressiva kaum beeinflusst werden. Der Prozentsatz an CD19+CD24^{high}CD38^{high} und die absolute Zellzahl von CD19+CD25⁺Bregs sind unabhängig positiv assoziiert mit guter Nierentransplantatfunktion. Meine Daten lassen den Schluss zu, dass CD19+CD25⁺ und CD19+CD24^{high}CD38^{high} Bregs zwei verschiedene Breg-Subtypen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen sind. Während die Wirkung von CD19+CD25⁺ Bregs vermutlich durch Interaktion mit Tregs und vielleicht auch Freisetzung von TGF- β 1 und IL-10 vermittelt wird, supprimieren CD19+CD24^{high}CD38^{high} Bregs die Immunantwort vermutlich

überwiegend durch Freisetzung von IL-10. Zukünftige Studien müssen klären, ob Bregs als diagnostischer Biomarker in der Transplantation verwendet werden können.