

Julia Katharina Zimmer
Dr.med.

Regulation der T-Zellhomöostase in Neugeborenen

Geboren am 25.10.1979 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 21.06.1999 in Stutensee
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1999/2000 bis WS 2006/2007
Physikum am 30.08.2001 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bern und Heidelberg
Staatsexamen am 26.10.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. med. C. Weyand

Das Immunsystem stützt sich zur Abwehr von eindringenden Pathogenen einerseits auf eine unspezifische Antwort (Komplementsystem, Granulozyten, NK-Zellen), andererseits auf eine spezifische Reaktion, die von T- und B-Lymphozyten vermittelt wird. Diese T- und B-Zellen erkennen Antigene mittels spezifischer Rezeptoren.

Die Frequenz jeder antigenspezifischen T-Zelle ist extrem gering. Im Falle einer Immunantwort erhöht sich jedoch ihre Anzahl, die anschließend wieder herabreguliert werden muss. Da T- und B-Lymphozyten auch die „Gedächtnisträger“ des Immunsystems sind, müssen sie über lange Zeiträume persistieren können und geschützt werden. Die Zusammensetzung des T-Zellpools ist somit sehr komplex und erheblichen Schwankungen ausgesetzt. Mechanismen, die die Diversität und das funktionelle Repertoire im T-Zellkompartiment erhalten, werden unter dem Begriff der T-Zellhomöostase zusammengefasst.

T-Zellgenerierung erfordert de novo T-Zellbildung im Thymus oder Expansion vorhandener T-Lymphozyten in der Peripherie. T-Zellverlust entsteht im Wesentlichen durch Zelltod.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, wie sich das T-Zellkompartiment Neugeborener verglichen mit dem junger Erwachsener zusammensetzt und wie die T-Zellbildung in den beiden Gruppen homöostatisch reguliert wird.

Die beiden Komponenten der T-Zellrekonstitution (Thymus und periphere Proliferation) haben unterschiedliche Auswirkungen: Im Thymus werden T-Lymphozyten mit einem jeweils neuartigen T-Zellrezeptor erzeugt, so dass sich das T-Zellrepertoire erweitert und das Immunsystem für möglichst viele verschiedene Antigene gerüstet ist. Proliferieren hingegen postthymische T-Lymphozyten, sind alle Tochterzellen mit demselben Rezeptor wie ihre Mutterzelle ausgestattet. Diese Expansion ist ein wichtiger Mechanismus, um eine ausreichende Anzahl an T-Zellen einer Rezeptorsorte zu gewährleisten. Nur mit einer minimalen klonalen Größe ist es möglich, die Wahrscheinlichkeit des Aufeinandertreffens von Antigen und antigenspezifischer T-Zelle zu erhalten.

In den Experimenten dieser Arbeit stellte sich heraus, dass Neugeborene - wie erwartet - über einen sehr hohen thymischen Output – 10 neue Rekombinationen (TREC)s auf 100 T-Lymphozyten - verfügen. Unerwartet war die Beobachtung, dass thymische T-Zellneuproduktion mit einer enormen T-Zellproliferationsrate postthymischer Zellen

komplementiert wird. Die Kombination dieser Mechanismen ist äußerst sinnvoll, denn sie garantiert eine Optimierung des T-Zellrepertoires bei einer funktionell notwendigen klonalen Größe. Die Proliferation ist bei Neugeborenen im Gegensatz zu den Erwachsenen nicht durch die Telomerlänge limitiert, da sie durch die konstitutive Expression des Enzyms Telomerase ihre DNA-Enden verlängern und eine kontinuierliche Zellteilung ermöglichen können. Die Wachstumsfaktoren Interleukin-7 und Interleukin-15 spielen bei der Expansion neonataler T-Zellen eine zentrale Rolle. IL-7 stimuliert CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten, IL-15 dagegen treibt selektiv die Proliferation von CD8⁺ T-Zellen voran.

Im Laufe der ersten 2 bis 3 Lebensdekaden finden erhebliche Veränderungen statt: Die Thymusleistung sinkt ab, gleichzeitig kommt es zu Einschränkungen der peripheren Zellteilung. Gründe hierfür sind neben der physiologischen Thymusinvolution die fehlende spontane Telomeraseexpression und geringere Zytokinansprechraten der adulten T-Lymphozyten. Gleichzeitig nimmt der Produktionsbedarf an T-Zellen ab, da beim Erwachsenen die massive Expansion des Körpervolumens wegfällt.

Bei den Erwachsenen ist wiederum – wenn auch auf einem niedrigeren Rekonstitutionsniveau – eine Balance zwischen den zwei Komponenten der T-Zellbildung zu erkennen. Mit fortschreitendem Alter und progressiver Abnahme der Thymusleistung muss die Replikation von postthymischen T-Lymphozyten weiter an Bedeutung gewinnen.

Therapeutische Interventionen, die mit massivem T-Zellverlust verbunden sind – wie etwa Chemotherapie und Knochenmarktransplantation – müssen den Autoproliferationsmechanismus gravierend belasten und die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems gefährden. Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die unter physiologischen Bedingungen die Regeneration von T-Lymphozyten gewährleisten, sollte die Entwicklung neuer Therapiekonzepte mit dem Ziel der T-Zellrepopulation ermöglichen. Idealerweise würden solche Therapien beide Arme der T-Zellregeneration nutzen.