

Tina Vetter

Dr. med.

## **Reduzierter suppressiver Effekt von peripheren CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatorischen T-Zellen auf die Immunantwort MOG-spezifischer Responder-Zellen bei Patienten mit Multipler Sklerose**

Geboren am 13.04.1980 in Heidelberg

Staatsexamen am 19.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann

Die Multiple Sklerose ist eine chronische inflammatorische und autoimmun vermittelte demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), deren Ätiologie noch weitgehend ungeklärt ist. Die Aktivierung von autoreaktiven Myelin-spezifischen T-Zellen in peripherem Blut wird als ein Auslöser in der Krankheitsentstehung der MS angesehen. Deshalb stellt eine effektive Immunoregulation der peripheren T-Zellen eine kritische Rolle in der Prävention vor Autoimmunität im ZNS dar. Immunoregulatorische T-Zellen vom CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>-Phänotyp supprimieren die T-Zellantwort und schützen vor organ-spezifischen Autoimmunerkrankungen. Diese natürlich vorkommenden CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatorischen T-Zellen stammen aus dem Thymus und bestehen aus etwa 2% der peripheren T-Lymphozytenpopulation.

In dieser Studie wurden bei 24 therapienaiven Patienten mit einer schubförmig verlaufenden MS und bei 36 gesunden Kontrollpersonen mit entsprechender Altersverteilung das Vorkommen und die suppressive Funktion von CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatorischen T-Zellen, die aus dem peripheren Blut isoliert wurden, mittels Durchflusszytometrie und in vitro Proliferations-Assays untersucht.

Es konnte eine verminderte suppressive Funktion der von MS-Patienten stammenden CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatorischen T-Zellen auf die T-Zellproliferation von rhMOG-spezifischen Responder-Zellen nachgewiesen werden. Ihre Hemmkapazität war im Vergleich zu den CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatorischen T-Zellen der Kontrollgruppe signifikant reduziert. Dieser Effekt war persistent und nicht durch eine Responder T-Zellresistenz bedingt. Dem gegenüberstehend war keine signifikante Veränderung in der Anzahl und im

Zelloberflächenphänotyp der  $CD4^+CD25^{\text{high}}$  regulatorischen T-Zellen bei der Patienten- und bei der Kontrollgruppe festzustellen. Es zeigte sich auch kein Unterschied bezüglich der Zusammensetzung und Aktivierung der  $CD4^+CD25^-$  Responder T-Zellfraktion.

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass ein Defekt in der Immunoregulation von peripheren T-Zellen vermittelt durch  $CD4^+CD25^{\text{high}}$  regulatorische T-Zellen bei Patienten mit MS die Entstehung von Autoimmunität im ZNS fördert und in der Pathogenese der MS möglicherweise eine entscheidende Rolle spielt.