



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Phänotypische und funktionelle T-Zell Veränderungen in ANCA-
assoziierten Vaskulitiden: Persistente T-Zell Aktivierung und
klinische Korrelationen**

Autor: Peter Grimminger
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. B. Yard

Bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis ist die Expression von CD25 auf zirkulierenden CD4⁺ T-Zellen erhöht. Über die Rolle dieser Zellen in der Pathogenese ist jedoch wenig bekannt. Hingegen ist bei Tierversuchen die Rolle von regulatorischen CD4⁺CD25⁺ T-Zellen für die Entstehung von Autoimmunität schon beschrieben. Um zu klären ob diese Zellen Ausdruck einer T-Zell Aktivierung sind oder regulatorische Zellen darstellen, wurden verschiedene T-Zell Subpopulationen phänotypisch untersucht. Zudem wurden funktionelle Untersuchungen von T-Zellen wie Proliferationsversuche durchgeführt. Für diese Untersuchungen wurden 33 AAV-Patienten (Patienten mit Wegenersche Granulomatose oder Mikroskopischer Polyangiitis) und 13 gesunde Kontrollen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei AAV-Patienten die absolute Zahl von Lymphozyten vermindert ist und sie prozentual weniger naive T-Zellen besitzen. Zudem unterschied sich die FOXP3 mRNA Expression der CD25⁺CD4⁺ T-Zellen bei AAV-Patienten und gesunden Kontrollen nicht. Durch Proliferationsversuche in vitro konnte bei AAV-Patienten eine gesteigerte T-Zell Proliferation nachgewiesen werden. Zudem produzierten PBMC von Patienten unter Stimulation weniger IL-10 und INF γ in vitro.

In einer longitudinalen Studie wurden die T-Zellen von AAV-Patienten (n=38) über einen Zeitraum von einem Jahr mehrmals auf phänotypische Merkmale untersucht und mit denen von gesunden Kontrollen (n=10) verglichen. Somit konnte nachgewiesen werden, dass die phänotypischen Veränderungen bei AAV-Patienten, wie eine CD25 Expressionserhöhung auf naiven T-Zellen und eine Verminderung an naiven T-Zellen, im Verlauf stabil waren und nicht mit der Krankheitsaktivität korrelierten. Auf Grund dieser phänotypischen T-Zell Unterschiede wurde die persistente T-Zell Aktivierung wie folgt definiert: a) Eine Erhöhung der CD25 Expression in naiven CD4⁺CD45RO⁻ T-Zellen um mehr als die zweifache Standardabweichung von gesunden Kontrollen oder b) eine Erniedrigung des prozentualen Anteils an naiven CD4⁺CD45RO⁻ T-Zellen um mehr als die zweifache Standardabweichung von gesunden Kontrollen.

Somit konnten die AAV-Patienten in vier verschiedene Gruppen eingeteilt werden:

In Patienten mit oder ohne erhöhte CD25 Expression in den naiven CD4⁺ T-Zellen und in Patienten mit oder ohne eine Verminderung von naiven T-Zellen. Diese verschiedenen Patientengruppen wurden ausschließlich auf klinische Merkmale hin untersucht und miteinander verglichen.

Bei Patienten mit Zeichen einer PTA trat eine schwere Organbeteiligung signifikant häufiger auf. Die kumulative Cyclophosphamiddosis der Patienten mit PTA war ebenfalls signifikant erhöht. PTA Patienten waren signifikant älter, jedoch fand sich kein Zusammenhang von Krankheitsdauer und PTA. Interessanterweise waren Patienten mit erniedrigten naiven T-Zellen signifikant häufiger an MPA erkrankt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass T-Zellen von AAV-Patienten mit schwerer Erkrankung vermehrt aktiviert sind, was eine pathogenetische Rolle der T-Zellen in der Entstehung der AAV vermuten lässt.