

Ömer-Necmi Gök  
Dr. med.

## **Killer-Immunglobulinähnliche-Rezeptoren in T-Zellen von Patienten mit akutem Koronarsyndrom**

Geboren am 05.05.1978 in Göttingen  
Staatsexamen am 15.6.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. Cornelia M. Weyand

Akute Koronarsyndrome werden verursacht durch eine Instabilität von atherosklerotischen Plaques in den Koronararterien. Die Ursachen für diese Plaqueinstabilität sind bisher unzureichend verstanden. Obwohl das Vorkommen von  $CD4^+$  T-Zellen in atherosklerotischen Plaques seit längerem beschrieben wurde, ist ihre Funktion nur unvollständig geklärt.

In vorherigen Studien wurden T-Zellen im Blut von Patienten mit akuten Koronarsyndromen entdeckt, welche die Oberflächenexpression des kostimulatorischen Rezeptors CD28 verloren hatten. Diese Zellen machen einen großen Anteil am Gesamtpool der  $CD4^+$  T-Zellen aus. Durch T-Zellrezeptorsequenzanalyse wurden identische Sequenzen in T-Zellen des peripheren Blutes der Patienten und in DNA-Isolaten aus rupturierten koronaren Plaques gefunden, was auf das Vorhandensein dieser Zellen im Plaqueinfiltrat hinweist. Diese außergewöhnlichen T-Zellen sind fähig, exzessiv Interferon- $\gamma$  freizusetzen, welches zu einer Instabilisierung des Plaque durch Aktivierung von Makrophagen führen könnte. Weiterhin sind  $CD4^+CD28^-$  T-Zellen in der Lage, Endothelzellen im direkten Kontakt zu lysieren, also zytotoxische Funktionen wahrzunehmen. Die Regulation dieser Lymphozyten unterliegt nicht dem klassischen Signalweg über den CD28 Rezeptor, sondern wird von den so genannten Killer-Immunglobulinähnlichen-Rezeptoren (KIR) übernommen. KIR gehören zu einer polymorphen Genfamilie von Rezeptoren, welche durch HLA Moleküle der Klasse I aktiviert werden.

Die Charakterisierung der Expression und Funktion von KIR auf  $CD4^+CD28^-$  T-Zellen von Patienten mit akuten Koronarsyndromen ist das Ziel dieser Dissertation. Da insbesondere der stimulatorische Rezeptor CD158j des Genes KIR2DS2 in früheren Studien als ein wichtiges Regulationselement der Aktivität von  $CD4^+CD28^-$  T-Zellen identifiziert wurde, kommt dem zugehörigen Adapterprotein DAP12 eine kritische Bedeutung zu. Nach Einzelzellklonierung und Kultur von 76  $CD4^+CD28^-$  T-Zellklonen aus dem Blut von drei Patienten mit akuten Koronarsyndromen sowie von 84  $CD4^+CD28^-$  T-Zellklonen aus dem Blut von drei gesunden Kontrollpersonen wurden die Klone auf ihre KIR und DAP12 Genexpression hin untersucht. Die Funktion der exprimierten KIR und des Adapterproteins DAP12 wurde daraufhin in zytotoxischen Experimenten von  $CD4^+CD28^-$  T-Zellklonen mit humanen Endothelzellen dargestellt.

KIR Gene wurden im Ergebnis wesentlich häufiger in T-Zellklonen von Patienten als in denen von Gesunden exprimiert. Die für die Funktion des KIR2DS2 Genes relevante Kombination von KIR2DS2 und DAP12 wurde in 15 Klonen der Patienten exprimiert, hingegen in keinem einzigen der 84 Zellklone der gesunden Probanden. In den zytotoxischen Experimenten waren nur CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen von Patienten in der Lage, nach alleiniger Aktivierung des KIR2DS2 Genproduktes CD158j Endothelzellen zu lysieren. Eine essentielle Voraussetzung für die Zytotoxizität war dabei die Koexpression des Rezeptors CD158j mit dem passenden Adapterprotein DAP12.

Diese Ergebnisse belegen zum ersten Mal die besondere Funktion des KIR2DS2 Genes und des Adapterproteins DAP12 für eine T-Zell-vermittelte Plaqueinstabilität in Patienten mit akuten Koronarsyndromen.