

Roland Reibke
Dr.med.

Definition und Charakterisierung Regulatorischer T Zellen – Einfluss der neonatalen Entwicklungsperiode

Geboren am 17.12.1974 in Herford

Staatsexamen am 11.12.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. Stefan Meuer

Das adaptive Immunsystem hat die janusköpfige Aufgabe Fremdes zu attackieren ohne eigenes Gewebe zu schädigen. Die Mechanismen der Immuntoleranz und -regulation sind von großem wissenschaftlichen und klinischen Interesse. Nicht nur in der Transplantationsmedizin sondern auch in der Behandlung von Krebs und Autoimmunerkrankungen wird uns die Grundlagenforschung ein besseres Krankheitsverständnis und damit Möglichkeiten zur kausalen Therapien eröffnen. Dennoch konnte bis heute kein kohärentes Modell der zugrundeliegenden Vorgänge entwickelt werden.

Nachdem lange die Deletion autoreaktiver Zellen im Fokus des Interesses stand, sind heute dominante Mechanismen der Toleranzwahrung Ziel intensiver Forschung. Mit Hilfe genetisch veränderter Mäuse konnten wir in dieser Arbeit zwei unabhängige Populationen regulatorischer T Zellen charakterisieren und darüber hinaus die Voraussetzungen ihrer Entstehung beleuchten. Deletion autoreaktiver T Zellen im Thymus und im peripheren lymphoiden Gewebe durch dendritische Zellen (DC) basiert auf der dortigen Repräsentanz der Zielantigene. Toleranz gegen dort nicht repräsentierte Antigene konnten wir durch Verwendung eines keratinozytenspezifischen, sessilen Antigens und eines dafür spezifischen T-Zellrezeptors studieren. Obwohl diese Tiere autoreaktive T Zellen tragen, sind sie tolerant. Wir konnten die Entstehung toleranter CD8⁺ T Zellen als CD4⁺ T Zell unabhängig belegen. Die Prägung zur toleranten CD8⁺ T Zelle erfolgt an der peripheren Gewebszelle, den Keratinozyten, und ist zeitlich auf die neonatale Periode limitiert. Neonatal entstandene, tolerante CD8⁺ T Zellen üben eine CD4⁺ T Zell unabhängige, dominante Toleranz gegen nicht tolerante CD8 Zellen derselben Spezifität, aber auch gegen ein polyklonales Repertoire aus. Diese Regulation ist antigenspezifisch. Wir konnten somit peripher entstandene, Thymus-, DC- und CD4-T-Zell- unabhängige, antigenspezifische CD8⁺ Regulatoren beschreiben (Reibke et al., PNAS 2006).

Die Generalisierung dieser Befunde zur entwicklungsabhängigen Toleranzinduktion gelang mit dem Aufbau eines modifizierten, syngenen Transplantationsmodells. Die beobachtete lethale Colitis in den aus T Zell depletierten Knochenmark regenerierten Tieren konnten wir dem Fehlen funktioneller regulatorischer CD4⁺ CD25⁺ T Zellen zuordnen. Entgegen der hohen regulatorischen Potenz transferierter CD4⁺ CD25⁺ Zellen aus unbehandelten Spendern, finden sich nach Transplantation unter o.g. Bedingungen keine vergleichbaren

funktionellen Regulatoren. Wir konnten zeigen, dass die de novo Bildung dominanter Toleranz gegen darmassoziierte Antigene zeitlich limitiert und entwicklungsabhängig ist. Die Entstehung entsprechender regulatorischer CD4+CD25+ T Zellen konnten wir zwischen dem fötalen Tag 16 p.c. und neonatalen Tag15 p.p. einordnen. Die dort gebildeten Regulatoren scheinen hierbei eine stabile Population innerhalb der T-Zellpopulation zu bilden. Gleichwohl konnte nach Bestrahlung der Empfängertiere die Entstehung regulatorischer T Zellen auch im adulten Empfänger beobachtet werden. Diese Ergebnisse sprechen für eine Prägung und gegen eine diskrete Linie regulatorischer Vorläufer- Zellen. Die Beobachtung, dass Immundysregulation bei entsprechender Vorbehandlung von Knochenmark und Empfänger auch im syngenen Transfer zu sehen ist, sollte Einfluss auf unser Verständnis von Spender gegen Empfänger Reaktionen haben.