

Judith Walcher  
Dr. med.

## **T-Zell-Aktivierung und CD95-vermittelte Apoptose bei der HIV-1-Infektion**

Geboren am 25.8.1972 in Darmstadt

Reifeprüfung am 23.6.1992 in Mainz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 1998/99

Physikum am 1.9.1994 an der RWTH Aachen

Klinisches Studium an der RWTH Aachen (WS 1994/95) und Universität Heidelberg (ab SS 1995)

Praktisches Jahr in Paris, Boston und Heidelberg

Staatsexamen am 7.5.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. K.M. Debatin

Zur HIV-1 Infektion gehört neben dem progressiven Verlust der CD4+ T-Helferzellen auch eine funktionelle Störung des Immunsystems. Als eine Hauptursache für den schrittweisen Verlust von T-Zellen während der HIV-Infektion wird ein erhöhter aktivierungsinduzierter Zelltod und die Dereglulation des CD95-Systems beobachtet. Persistenz und anhaltende Replikation von HIV-1 führt zu einer kontinuierlichen Stimulation einer Immunantwort und einer chronischen Immunaktivierung. Gleichzeitig tritt ein langsamer, stetiger Funktionsverlust immunkompetenter Zellen auf, insbesondere der T-Helferzellen. Jedes dieser Phänomene ist für sich genommen intensiv untersucht worden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle des aktivierungsinduzierten Zelltods und des CD95R/L-Systems für die funktionellen Störungen und die Pathogenese der Erkrankung ex vivo näher zu untersuchen.

Es wurden Vollblut und isolierte Lymphozyten HIV-1 infizierter Kinder sowie gesunder Altersgenossen in Parallelansätzen auf Apoptose-Sensitivität auf verschiedene Stimuli, auf Expression des Aktivierungsmarkers CD69 und Proliferationsantwort auf verschiedene Stimuli, sowie Viruslast und verschiedene immunologische Parameter untersucht. Hierzu wurden im wesentlichen durchflußzytometrische, immunologische Methoden und Zellproliferationsansätze verwendet. Diese Parameter wurden in einem zweiten Schritt dann vor und während einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit und ohne Protease-Inhibitoren gemessen.

Es konnte gezeigt werden, daß der aktivierungsinduzierte Zelltod nur in späten Stadien der Erkrankung erhöht ist und vermutlich nur dann eine pathogenetische Rolle spielt. In frühen Stadien ist eine Dereglulation des CD95R/L-Systems mit verstärkter CD95-Sensitivität charakteristisch. Es konnte weiters gezeigt werden, daß eine Blockade der Interaktion des CD95-Liganden mit seinem Rezeptor zu einer verbesserten Proliferation der Zellen führt. Sowohl die Störung des CD95-Systems als auch die, bei der HIV-1-Infektion beobachtete, Hyperaktivierung der T-Zellen hängt in ihrem Ausmaß direkt von der Höhe der Viruslast ab. Unter einer hochaktiven antiretroviralen Therapie werden diese beiden Parameter erfolgreich unterdrückt. Bei Wiederanstieg der Viruslast bleibt bei klinischem Wohlbefinden und konstanten CD4-Zahlen die Apoptose unterdrückt, nicht jedoch die von der Viruslast getriebene Hyperaktivierung. Die Unterdrückung der CD95-Sensitivität reicht also aus für den klinischen und immunologischen Benefit der Patienten unter HAART.

Diese Ergebnisse legen nahe, daß die erhöhte Sensitivität der T-Zellen von HIV-infizierten Individuen für CD95-induzierte Apoptose und CD3-induzierte Aktivierung über unterschiedliche molekulare Mechanismen reguliert sind und dem immunmodulierenden Effekt von Hemmern der HIV-1 Protease unterschiedlich zugänglich sind. Die erhöhte Sensitivität für CD95-vermittelte Apoptose spielt möglicherweise unabhängig vom aktivierungsinduzierten Zelltod eine sehr wichtige Rolle in der Immunpathogenese der HIV-Infektion, insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung. AICD kann nicht nur über das CD95R/L-System vermittelt werden. Andererseits spielen in den früheren Stadien die Monozyten/Makrophagen und die Dendritischen Zellen als Produzenten von CD95-Ligand vermutlich eine wichtige Rolle.