

Stefan Gröschel

Dr. med.

Vergleich der Funktion von TLR3- und TLR4-stimulierten dendritischen Zellen in der Interaktion mit CD4⁺ T-Lymphozyten

Geboren am 10.12.1979 in Bad Kissingen

Staatsexamen am 13.11.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: PD. Dr. med. Cornelia M. Weyand

Dendritische Zellen (DZ) sind spezialisierte antigenpräsentierende Zellen und nehmen in der Koordination der angeborenen und erworbenen Immunantwort eine Schlüsselposition ein. Durch konstitutive Expression von Toll-like Rezeptoren (TLR) können sie verschiedene Krankheitserreger erkennen und wählen nach TLR-Stimulation schließlich das zur Pathogenbekämpfung passende Abwehrprogramm aus. Hierfür treten DZ mit T-Zellen in Kontakt, die als Effektorzellen die adaptive Immunantwort ausführen. Inwiefern verschiedene TLR-kodierte Signale das erworbene Immunsystem beeinflussen, ist bislang nicht ausreichend geklärt. Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung einer Stimulation von DZ mit viralen und bakteriellen Pathogenmotiven auf das adaptive Immunsystem zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden humane DZ einerseits mit dem viralen Replikationsprodukt dsRNA (TLR3-Ligand) und andererseits mit dem bakteriellen Endotoxin LPS (TLR4-Ligand) stimuliert. Um die Wirkung beider TLR-Liganden miteinander vergleichen zu können, wurden jeweils TLR3- und TLR4-stimulierte DZ mit humanen CD4⁺ T-Zellen kultiviert und anschließend die T-Zell-Proliferation bestimmt. Obwohl beide TLR-Liganden die vollständige Reifung und Stimulation der DZ herbeiführten, zeigten sich grundlegende Unterschiede im weiteren Verhalten der interagierenden T-Zellen. So wurde die T-Zell-Proliferation durch dsRNA-aktivierte DZ signifikant unterdrückt. Im Unterschied hierzu führte die Stimulation der DZ durch LPS zu einer verstärkten Proliferation der kokultivierten T-Zellen. Die Hemmung der T-Zell-Funktion durch dsRNA-aktivierte DZ wurde dabei ausschließlich durch zellkontaktabhängige Mechanismen vermittelt. Die von DZ-getriggerte Immunreaktion verlief somit in gegensätzlicher Richtung als Ausdruck der unterschiedlichen Erkennung von bakteriellen und viralen Pathogenstrukturen.

Auf der Suche nach dem kontaktabhängigen Suppressionsmechanismus der TLR3-stimulierten DZ wurden weitere Oberflächenrezeptoren auf DZ untersucht. Hier zeigte sich, dass die TLR-3-vermittelte Suppression der T-Zellen verhindert werden konnte, wenn auf DZ das Molekül PD-L1 durch Antikörper blockiert wurde. PD-L1 ist ein neuer Vertreter aus der B7-Familie mit koinhibitorischer Eigenschaft. Nach Bindung von PD-1 auf der T-Zell-Seite überträgt sich der inhibitorische Effekt von PD-L1 ins Innere der T-Zelle. Durch Nachweis der an der intrazellulären PD-1-Kaskade beteiligten Signalmoleküle wie SHP-2 war auch auf molekularer Ebene eine klare Identifikation der unterschiedlichen TLR-Effekte in T-Zellen möglich.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche belegen, dass die Natur des auf DZ einwirkenden TLR-Gefahrensignals über die Richtung der folgenden adaptiven Immunantwort entscheidet. Die klinische Bedeutung der T-Zell-Suppression nach Stimulation mit einem viralen Agens geht über die hier vorgestellten Ergebnisse hinaus: Die Manipulation des PD-L/PD-1 Signalwegs stellt einen neuen Ansatzpunkt nicht nur zur Verbesserung der antiviralen Immunität dar, sondern auch in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten und Malignomen.