

Andrea Ries
Dr. med.

Vergleichende Analyse der suppressiven Aktivität regulatorischer CD4⁺CD25^{high} T-Zellen gegenüber polyklonal stimulierten CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen bei Patienten mit Multipler Sklerose und gesunden Probanden

Geboren am 27.09.1981 in Speyer
Staatsexamen am 16.05.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. B. Wildemann

Die Multiple Sklerose ist eine inflammatorische und neurodegenerative immun-medierte demyelinisierende Erkrankung des ZNS, deren genaue Ätiologie und Pathogenese noch weitgehend ungeklärt sind. Die Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen gegen ein noch nicht genau bekanntes Myelin-assoziiertes Antigen scheint zu der Entstehung der demyelinisierten Läsionen im ZNS beizutragen. Während sich frühere Studien überwiegend auf proinflammatorische CD4⁺ Th1-Effektorzellen konzentrierten, gibt es mittlerweile vermehrt Hinweise auf eine Beteiligung von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen bei MS. Es wurden oligoklonale Expansionen von CD8⁺ T-Zellen in ZNS Läsionen, im Liquor und peripheren Blut von MS Patienten nachgewiesen, die zum Teil bei weitem die Anzahl an CD4⁺ T-Zellen übertrafen und über viele Jahre persistierten. CD8⁺ CTL haben die Fähigkeit alle ZNS Zellen abzutöten, und innerhalb aktiv demyelinisierenden Läsionen im MS Gehirngewebe wurden häufig Granzym-B exprimierende CTL neben beschädigten Axonen und eine Polarisation der zytotoxischen Granula zum Axon hin gefunden. CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatorische T-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung peripherer Selbsttoleranz und damit auch in der Prävention von Autoimmunerkrankungen. Bei MS Patienten wurde bereits eine T-reg Dysfunktion in Bezug auf die Suppression von CD4⁺ CD25⁻ T-Zellen *in vitro* nachgewiesen.

In dieser Arbeit wurde das Vorkommen und die suppressive Aktivität von T-reg gegenüber CD8⁺ CTL, die aus dem peripheren Blut von 20 MS Patienten und 17 gesunden Kontrollen separiert wurden, mittels Durchflußzytometrie, *in vitro* Proliferationsassays und IFN- γ ELISA untersucht. In Bezug auf Anzahl, sowie Suppression der Proliferation und Effektorfunktion, gemessen an der IFN- γ Produktion, wurden keine Unterschiede zwischen MS Patienten und gesunden Kontrollen festgestellt. In anderen Studien wurde gezeigt, dass entzündliche und pathogen-vermittelte Signale den suppressiven Effekt von T-reg auf CTL aufheben können. Somit könnte es durch die Entzündung im ZNS bei MS Patienten zu einer Aufhebung des suppressiven Effekts der T-reg auf CTL kommen.