

Dimitra Kotsougiani

Dr. med.

**T-Zellen bei lokalen bakteriellen Infektionen: Evidenz für Infiltration, Expression von aktivierungsassoziierten Rezeptoren und Toll-like Rezeptoren, sowie die Synthese von Interferon  $\gamma$**

Geboren am 17.03.1983 in Heidelberg

Staatsexamen am 21.- 23.04.09 und am 12.-15.06.09 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. G.M. Hänsch

T-Zellen sind wichtige Effektorzellen des adaptiven Immunsystems, die eine entscheidende Bedeutung bei der Abwehr von Pathogenen inne haben. Lange Zeit wurde angenommen, dass eine Aktivierung von T-Zellen, im Besonderen von CD8<sup>+</sup>T-Zellen, mit viralen Infektionen assoziiert ist, während bakterielle Infektionen über das unspezifische Immunsystem bekämpft werden. In jüngster Zeit jedoch wurde in zahlreichen Publikationen eine T-Zellaktivierung und T-Zellinfiltration bei experimentell-induzierten, bakteriellen Infektionen gezeigt. Vorangegangene Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe konnten diese Daten untermauern: bei Patienten mit bakteriell-induzierter, Implantat-assoziiertes posttraumatischer Osteitis konnte eine deutliche Infiltration von Leukozyten in das Infektionsgebiet nachgewiesen werden. In erster Linie von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN), aber auch von T-Zellen, mehrheitlich CD8<sup>+</sup>T-Effektorzellen.

Um die Rolle der T-Zellen bei bakteriellen Infektionen näher zu charakterisieren, entwarfen wir zwei prospektive Studien, in die einerseits Patienten mit bakteriell-induzierter Implantat-assoziiertes Osteitis eingeschlossen wurden und andererseits Patienten mit bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen. Periphere T-Zellen sowie infiltrierende T-Zellen wurde *ex vivo* phänotypisch und funktionell analysiert.

Dabei konnten wir im peripheren Vollblut der Patienten während der akuten Infektion eine Subpopulation von T-Zellen mit dem Phänotyp CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>T-Zellen,

CD4<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>T-Zellen und CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>T-Zellen nachweisen, vereinbar mit einer klonalen antigenspezifischen T-Zellaktivierung. Zusätzlich kam es bei den T-Zellen der Patienten mit Implantat-assoziiertes Osteitis zu einer signifikanten Aufregulation der „*pathogen recognition receptors*“ Toll-like Rezeptoren: TLR1, TLR2 und TLR4. Darüberhinaus identifizierten wir am Infektionsherd neben polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten, aktivierte CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>T-Zellen. Auf diesen konnten wir eine vermehrte Expression des für terminal differenzierte T-Zellen charakteristischen Oberflächenmoleküls CD57 und des Chemokinrezeptors CXCR6 nachweisen. Außerdem synthetisierten die infiltrierenden T-Zellen im Gegensatz zu den peripheren T-Zellen der Patienten Interferon  $\gamma$ , ein Zytokin von dem bekannt ist, dass es die Funktion phagozytischer Zellen fördert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass T-Zellen im Rahmen lokaler bakterieller Infektionen aktiviert werden und in den Infektionsherd wandern. Sie erwerben veränderte phänotypische und funktionelle Eigenschaften, unter anderem Rezeptoren, die selektiv Pathogen-assoziierte Molekülmuster erkennen, von denen angenommen wird, dass sie die T-Zellfunktion modulieren. Wir vermuten, dass die lokalen T-Zellen durch die Synthese von Zytokinen die Effizienz infiltrierender phagozytischer Zellen, insbesondere von PMN, verstärken und somit an der lokalen Immunabwehr mitwirken.