

Julia Barbara Heid
Dr. med.

Charakterisierung regulatorischer T-Zellen beim Kutanen T-Zell Lymphom

Geboren am 22. März 1984 in Bad Bergzabern
Staatsexamen am 01. Juni 2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ
Promotionsvater: Prof. Dr. med. Peter H. Krammer

Die zwei häufigsten Entitäten des Kutanen T-Zell Lymphoms (CTCL) sind die meist indolent verlaufende Mycosis fungoides (MF) und das aggressiv-leukämisch verlaufende Sézary Syndrom (SS). Beide sind durch eine klonale Proliferation von CD4⁺ T-Zellen charakterisiert, die in die Haut einwandern.

Die Gruppe um Edelson propagierte die These, dass es sich beim CTCL um eine maligne Proliferation regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) handelt. T_{reg} machen im gesunden Individuum ca. 5-10% der CD4⁺ T-Lymphozyten aus und sind in der Lage, zahlreiche andere immunkompetente Zellen des Körpers zu unterdrücken, um eine inadäquate Immunreaktion zu verhindern. Der zurzeit beste Marker zur Identifizierung von T_{reg} ist neben einer hohen CD25-Expression auf der Zelloberfläche der Transkriptionsfaktor FOXP3.

Kürzlich wurde eine verminderte Expression der IL-7-Rezeptor α -Kette (CD127) auf der Zelloberfläche als ein sensitives und spezifisches Merkmal für T_{reg} postuliert. Die in dieser Arbeit untersuchte Identifizierung von FOXP3⁺ T_{reg} über CD127 und CD25 ergab allerdings ungenügend spezifische und sensitive Ergebnisse, so dass die Eingrenzung von T_{reg} über CD127 nur begrenzt als praktikabel gewertet werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden die T_{reg} in MF und SS quantitativ und qualitativ untersucht. Während in der durchflusszytometrischen Analyse bei der MF normale Zahlen an FOXP3⁺ T_{reg} innerhalb der CD4⁺ Population des peripheren Blutes detektiert wurden, konnten bei einigen SS-Patienten überproportional viele FOXP3⁺ Zellen innerhalb der T-Zellpopulation gefunden werden. Durch Anfärbung der dominanten TZR β -Kette im Blut konnten in diesen Patienten die Tumorzellen als FOXP3⁺ identifiziert werden. Ob diese Tumorzellen ihren Ursprung in T_{reg} haben und suppressive Eigenschaften besitzen, muss weiter untersucht werden. Erste Hinweise lassen jedoch die Spekulation zu, dass die Tumorzellen ihre FOXP3-Expression erst erwerben und keine funktionellen T_{reg} darstellen. Die auslösenden Stimuli für die FOXP3-Expression, die Funktion des Transkriptionsfaktors FOXP3 und seine Auswirkungen auf Klinik und Prognose müssen weiter untersucht werden.

Die Analyse der Hautmigrationsmarker CLA und CCR4 auf der Zelloberfläche von konventionellen T-Zellen (T_{con}) ergab signifikant erhöhte Werte gegenüber gesunden Kontrollen von CLA bei MF- und SS-Patienten. Somit konnte bei den beiden

Entitäten mit krankheitstypischen Leukozyteninfiltraten eine erhöhte Fähigkeit beobachtet werden, in die Haut einzudringen.

Der Gedächtnismarker CD45RO und der Todesrezeptor CD95 wurden in normalem Maße auf T_{con} und T_{reg} der CTCL-Patienten exprimiert. Allerdings zeigte sich bei einigen SS-Patienten eine gestörte Fähigkeit, die Mechanismen des programmierten Zelltodes nach Induktion mit CD95-Ligand bei gleichzeitig nachgewiesener Expression von CD95 zu aktivieren. Dies deutet auf einen Defekt des intrazellulären Signalweges, der zur Apoptose führt, hin.

Zusammengefasst liefern die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit Hinweise auf phänotypische Alterationen der Tumorzellen bei verschiedenen Formen des CTCL. Dabei stellt die FOXP3-Expression der SS-Tumorzellen möglicherweise einen entscheidenden Unterschied zwischen der indolenten MF und dem aggressiven SS dar. Sollte sich der Einfluss der FOXP3-Expression auf den Verlauf und die Prognose des SS bestätigen, wäre FOXP3 damit ein interessantes therapeutisches Zielmolekül.