

Marijana Schumacher

Dr. med.

**Einzelzellanalyse der Suppressor-Funktion humaner Regulatorischer T-Zellen (Treg):
Die Rolle des Kalziumsignalwegs für die Treg-Dysfunktion bei Patienten mit Multipler
Sklerose**

Fach: Neurologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann

Natürliche regulatorische T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle beim Schutz des Organismus vor Autoimmunität. Über eine gestörte Funktion humaner Treg bei MS-Patienten wurde erstmals im Jahr 2004 berichtet. In dieser Studie konnten Viglietta und Kollegen außerdem nachweisen, dass die Treg-Dysfunktion zur Immundysregulation bei MS beiträgt. Seither ist es nicht gelungen, die Funktionsweise der Treg sowie die Ursachen der MS-assoziierten Dysfunktion vollständig zu erklären.

Der intrazelluläre Anstieg des Kalziumspiegels ist ein wichtiges frühes Glied in der Aktivierungskette von T-Lymphozyten. Aktuelle Ergebnisse – auch aus unserem Labor – lassen vermuten, dass die durch Treg vermittelte Suppression an dieser Stelle der T-Zellaktivierungskaskade angreift. Grundlage der vorliegenden Arbeit war die Hypothese, dass eine gestörte Interaktion mit dem Ca^{2+} -Signalweg der Zielzelle Teil der Treg-Dysfunktion bei MS sein könnte.

Mithilfe eines in unserem Labor entwickelten Live Imaging-Verfahrens war es erstmals möglich den Ca^{2+} -Signalweg bei menschlichen T-Lymphozyten auf Einzelzellebene zu analysieren. Dabei zeigte sich, dass Treg durch die Herabregulierung des Ca^{2+} -Einstroms sowie nachfolgender Signale, wie z.B. die nukleare Translokation von NFAT, in benachbarter Tcon, deren Aktivierung wirkungsvoll unterdrücken. Voraussetzung hierfür ist offensichtlich ein enger Zellkontakt zwischen der Treg und einer oder mehrere Zielzellen.

Bei Untersuchung von MS-Patienten zeigte sich, dass deren Treg auffällig weniger der benachbarten Tcon auf diese Weise supprimierten – was in Summe den MS-assoziierten Hemmdefekt auslöst. Damit beschreibt diese Arbeit erstmals und auf Einzelzellebene die Ursache für den bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen (inklusive der MS) bestehenden funktionellen Defekt der Treg.

Bei näherer Analyse dieses Phänomens, zeigte sich, dass hierfür ein deutlich erhöhter Anteil von nichtsuppressiven Zellen innerhalb der Treg-Population verantwortlich ist. Diese „non suppressors“ weisen typischerweise einen $CD45RO^+$ -Memory-Phänotyp auf. Dagegen ist der Anteil der $CD45RA^+$ naiven Treg im Blut der MS-Patienten deutlich reduziert. Dieser Befund ist bemerkenswert, denn er leitet über zu früheren Studien aus unserem Labor, die eine gestörte T-Zellhomöostase als mitursächlich für die Treg-Dysfunktion bei MS beschreiben.