

Miriam Isabel Wagner

Dr. med.

Nachweis ICOS⁺- und ICOS⁻-regulatorischer T-Zellen (Tregs) als „Recent Thymic Emigrants (RTEs)“ im peripheren Blut bei Patientinnen mit Präeklampsie und HELLP-Syndrom.

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Dr. rer. nat. Andrea Steinborn-Kröhl

Das mütterliche Immunsystem, insbesondere regulatorische T-Zellen (Tregs), spielen während der Schwangerschaft eine essentielle Rolle für den Erhalt und die physiologische Entwicklung des Feten. Während der Schwangerschaft konnte bereits mehrfach eine Expansion sowie eine veränderte Zusammensetzung des gesamten Treg-Pools, zusammengesetzt aus naiven CD45RA⁺- und CD45RA⁻-memory Tregs, nachgewiesen werden. Allerdings ist es unklar, welche Mechanismen die veränderte Zusammensetzung des Treg-Pools mit dem Beginn der Schwangerschaft auslösen, sie über den kompletten Schwangerschaftsverlauf erhalten und schließlich, mit dem zeitgerechten Spontanpartus am Termin, einer Art „Abstoßung“ des reifen Feten bewirken. Bezüglich der veränderten Funktion der Tregs bei Schwangerschafts-spezifischen Erkrankungen, wie der Präeklampsie oder dem HELLP-Syndrom ist zudem nur wenig bekannt.

Aufbauend auf die Entdeckung der erhöhten suppressiven Aktivität des naiven CD45RA⁺-Treg-Pools, wurde in meiner Studie die Ausschüttung und Differenzierung von Recent Thymic Emigrant (RTE)-Tregs, die zusammen mit Mature Naive (MN)-Tregs den Naiven Treg-Pool bilden, im ICOS⁺-, ICOS⁻- und im gesamten Treg-Pool während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs und bei Frauen mit einer Präeklampsie / einem HELLP-Syndrom untersucht.

Zu Beginn wurde der CD4⁺CD127^{low+/-}FoxP3⁺-Treg-Pool durchflusszytometrisch mit Hilfe einer quantitativen 6-Farben-Färbung analysiert, dessen Zusammensetzung, sowie die der ICOS⁺- und ICOS⁻-Tregs, bestehend aus RTE-, MN-Tregs, CD31⁺-memory und CD31⁻-memory Tregs, auf Veränderungen des Differenzierungsstatus während der Schwangerschaft und bei einer Präeklampsie oder einem HELLP-Syndrom untersucht wurde. Um zudem einen Einblick in die funktionale Aktivität der untersuchten Treg-Populationen und ihre Aufgabe im Schwangerschaftsverlauf zu bekommen, wurde der CD4⁺CD127^{low+/-}CD25⁺-Treg-Pool von gesunden nicht-schwangeren, schwangeren und erkrankten schwangeren Frauen mit Hilfe von Magnetic Activated Cell Sorting (MACS) isoliert. Anschließend wurde der gesamte Treg-Pool in

naive CD45RA⁺- und CD45RA⁻-memory Tregs, RTE-, MN- und CD31⁻-memory Tregs, sowie ICOS⁺- und ICOS⁻-Tregs mit Hilfe eines FACS-Sorter aufgetrennt und mit Suppressionsassays die suppressive Aktivität der aufgetrennten Treg-Populationen bestimmt.

Zu Beginn der Schwangerschaft zeigte sich eine signifikante Abnahme der RTE-Tregs, sowie der CD31⁺-memory Tregs, der Anteil der MN-Tregs blieb konstant und der Anteil der CD31⁻-memory Tregs nahm signifikant zu. Dies führte zu einer veränderten Zusammensetzung des Naiven Treg-Pools: das Verhältnis von RTE-/MN-Tregs nahm von 1,0 auf 0,7 ab. Es zeigte sich darauf aufbauend eine gesteigerte funktionale Aktivität des Naiven Treg-Pools in der Schwangerschaft, welche zuvor, bei nicht-schwangeren Kontrollen deutlich niedriger war. Dieser Mechanismus wurde mit Hilfe von einer künstlichen Zusammensetzung des Naiven Treg-Pools von schwangeren Frauen in einem nicht-schwangeren Verhältnis von RTE-/MN-Tregs = 1 und auch umgekehrt überprüft und so ein Zusammenhang zwischen Zusammensetzung und funktionaler Aktivität des Naiven Treg-Pools, möglicherweise durch die hormonelle Umstellung während der Schwangerschaft, gezeigt. Für den Spontanpartus am Termin konnte eine Abnahme der ICOS⁺-Tregs, insbesondere der ICOS⁺CD31⁻-memory Tregs, gezeigt werden, welche wahrscheinlich durch eine zeitgerechte Ausproliferation der RTE-Tregs und eine hormonell bedingte Neuausschüttung von RTE-Tregs aus dem Thymus, der sich während der Schwangerschaft deutlich zurückbildet, induziert wird. Eine Untersuchung dieser T-Zell-Population bei Frauen mit vorzeitigen Wehen oder einer vorzeitigen Entbindung wäre sehr interessant, um eine bessere Einsicht in die Mechanismen der Spontangeburt zu bekommen.

Die maximale suppressive Aktivität der ICOS⁺-, ICOS⁻-Tregs und RTE-, MN-Tregs bei Patientinnen mit einer Präeklampsie erwies sich im Vergleich zu gesunden Schwangeren deutlich vermindert und auch in der Zusammensetzung der untersuchten Treg-Populationen zeigte sich eine verstärkte Differenzierung von RTE-Tregs zu den stark zunehmenden CD31⁺-memory Tregs, sowie eine Differenzierung von MN-Tregs zu CD31⁻-memory Tregs, wodurch ein schwangerschaftsnotwendiges Verhältnis von RTE-/MN-Tregs garantiert wurde. Die mangelnde Differenzierungsfähigkeit von ICOS⁺- und ICOS⁻-RTE-Tregs zu CD31⁻-memory Tregs bei Präeklampsie-Patientinnen schien bei Frauen mit einem HELLP-Syndrom aufgehoben zu sein, so dass beim HELLP-Syndrom möglicherweise ein zur Präeklampsie gegenläufiger Prozess stattfindet. Dafür spricht zudem die auffällig starke suppressive Aktivität des ICOS⁺- und ICOS⁻-Treg-Pools bei Patientinnen mit einem HELLP-Syndrom, die sich hierin ebenfalls deutlich von Präeklampsie-Patientinnen unterscheiden. Es bleibt offen, inwiefern die veränderten Proliferationseigenschaften der RTE-Tregs bei Frauen mit einem HELLP-Syndrom in das Gleichgewicht der Treg-Reifung sowohl im Thymus, als auch in der Peripherie eingreifen. Genauere Untersuchungen der Differenzierungseigenschaften der auffälligen Treg-Zellpopulationen wären sinnvoll, um aufbauend auf die Erkenntnisse meiner Studie, bezüglich des

Beginns, der Aufrechterhaltung, des Endes sowie den beiden untersuchten Erkrankungen der Schwangerschaft, letztendlich die entscheidenden Mechanismen zu finden.