

Viola Schlossberger

Dr. med.

Die Bedeutung der regulatorischen T-Zellen und deren Subpopulationen für Schwangerschaft und Infertilität

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

Fach: Frauenheilkunde

Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind eine Subpopulation immunsuppressiv wirkender T-Zellen, die neben der Pathogenese von Autoimmun-Erkrankungen auch für die Entstehung und den erfolgreichen Verlauf einer Schwangerschaft besondere Bedeutung besitzen. Tregs tragen während der Schwangerschaft dazu bei, die maternale Immuntoleranz gegenüber dem Fetus aufrechtzuerhalten, wobei Störungen in dieser Funktion mit einer Vielzahl von Schwangerschaftskomplikationen, Schwangerschafts-assoziierten Erkrankungen und Infertilität in Verbindung gebracht werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den Einfluss dieser immunregulatorisch wirkenden Zellen auf den Erfolg einer künstlichen Befruchtung (IVF/ICSI-Behandlung) zu untersuchen. Dafür wurden in 210 IVF/ICSI-Patientinnen der Anteil der Treg-Zellen am Gesamt-CD4⁺-T-Helferzellpool sowie dessen Zusammensetzung mit unterschiedlichen Treg-Subpopulationen vor Beginn der Behandlung untersucht und die Ergebnisse anschliessend mit dem Ausgang der IVF/ICSI-Behandlung korreliert. Die Behandlung führte in 36 Fällen zu einer Schwangerschaft und verlief in 96 Fällen erfolglos. 14 Patientinnen wurden aufgrund von Fehlgeburten oder biochemischer Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen. Bei fünf erfolgreich behandelten Frauen wurden außerdem in der 10., 20., und 30. SSW regelmäßig Blutproben entnommen, um so Veränderungen in der Zusammensetzung des Treg-Zellpools im Verlauf der Schwangerschaft zu untersuchen.

Neben der Gruppe der IVF/ICSI-Patientinnen wurden weiterhin zwei gesunde Kollektivgruppen untersucht: gesunde Neugeborene (n=20) und gesunde nicht-schwangere Probandinnen unterschiedlicher Altersstufen (17-80 Jahre, n=176). Dabei sollte die Gruppe der IVF/ICSI-Patientinnen mit gesunden nicht-schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter verglichen und zudem analysiert werden, wie sich Anteil und Zusammensetzung der Treg-Zellpopulation im Verlauf des Lebens verändert. Darüber hinaus sollte untersucht werden, wie sich im Verlauf einer gesunden Schwangerschaft die suppressive Aktivität der einzelnen Treg-Subpopulationen verändert.

Dazu wurden in Proben von jeweils 10 schwangeren und 10 nicht-schwangeren Probandinnen die suppressive Aktivität der einzelnen Treg-Subsets mit Hilfe eines Proliferationsassays bestimmt.

Erfolgreich behandelte IVF/ICSI-Patientinnen wiesen im Vergleich zu erfolglos behandelten Frauen einen deutlich höheren Anteil an naiven $CD45RA^+$ -Tregs am gesamten Treg-Zellpool, während eine erfolglose Therapie mit einem signifikant höheren Anteil DR^- -memory-T-Zellen korrelierte.

Weiterhin zeigten sich im Verlauf einer gesunden Schwangerschaft charakteristische Veränderungen in der Zusammensetzung des Treg-Zellpools: zu Beginn der Schwangerschaft verringerte sich der Anteil der naiven $CD45RA^+$ -Tregs. In den folgenden Trimestern stieg dieser Anteil erneut an und erreichte im dritten Trimester maximale Werte. Parallel dazu nahmen die Anteile der DR^+ - und DR^- -memory-Tregs zu Beginn der Schwangerschaft stark zu und fielen zum Zeitpunkt der 14. SSW wieder auf ihre Ausgangswerte ab.

Bei nicht-schwangeren Probandinnen unterschiedlichen Alters (17 bis 80 Jahre) zeigten sich mit zunehmendem Alter keine signifikanten Änderungen bezüglich des Anteils der $CD4^+CD25^+CD127^{low/+}FoxP3^+$ -T-Zellen am gesamten $CD4^+$ -T-Helferzellpool. Allerdings nimmt im Verlauf des Lebens der Anteil an naiven $CD45RA^+$ -Tregs ab, während komplementär dazu der Anteil an DR^- - und DR^+ -Tregs ansteigt.

Darüber hinaus war in der Schwangerschaft die suppressive Aktivität der naiven $CD45RA^+$ -Treg-Zellpopulation Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen signifikant erhöht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der Erfolg einer künstlichen Befruchtung direkt vom Immunstatus einer Frau, insbesondere der Zusammensetzung des Treg-Zellpools mit unterschiedlichen Subpopulationen beeinflusst wird. Ein ausreichend hoher Anteil an naiven CD45RA⁺-Tregs scheint dabei eine notwendige Bedingung für das Auftreten und das Fortbestehen einer gesunden Schwangerschaft zu sein.

Dabei scheint auch das Alter der Patientin eine Rolle zu spielen, das sich nicht nur negativ auf die ovarielle Reserve auswirkt, sondern auch die Zusammensetzung des Treg-Zellpools beeinflusst. Mit zunehmendem Alter verringert sich der Anteil der naiven CD45RA⁺-Treg-Subpopulation, und höchstwahrscheinlich nimmt diese Alterung des Immunsystems auch negativen Einfluss auf die Fertilität.

Bisherige Studien unserer Arbeitsgruppe bestätigen die besondere Bedeutung der naiven CD45RA⁺-Tregs im Schwangerschaftsverlauf: wie auch in dieser Arbeit gezeigt wurde, nimmt ihr Anteil in der Frühschwangerschaft ab, während sich parallel dazu der Anteil der DR⁻- und DR⁺-Tregs signifikant erhöht.

Da der Thymus in der Schwangerschaft involutiert, ist wahrscheinlich, dass unter den hormonalen Umstellungen zu Beginn der Schwangerschaft die Produktion und Ausschüttung naiver Treg-Zellen aus dem Thymus abnimmt. Dabei liegt die Vermutung nahe, dass der erstmalige Kontakt mit fetalen Antigenen in der Frühschwangerschaft eine verstärkte Konversion naiver CD45RA⁺-Treg-Zellen zu DR⁻- und DR⁺-Treg-Zellen auslöst.

Gleichzeitig scheint sich mit der Abnahme der thymischen T-Zellproduktion auch die Zusammensetzung des naiven Treg-Zellpools zu verändern: die Ergebnisse unserer Studie konnten in der Schwangerschaft eine signifikant erhöhte suppressive Aktivität dieser Zellpopulation nachweisen. Höchstwahrscheinlich verändert sich in der Schwangerschaft nicht nur der Anteil der naiven CD45RA⁺-Tregs, sondern auch die Zusammensetzung des gesamten naiven CD45RA⁺-Treg-Zellpools mit unterschiedlichen naiven Treg-Subpopulationen (RTE- und MN-Treg-Zellen).

Weitere Untersuchungen bezüglich der funktionalen Aktivität und der Zusammensetzung des naiven T-Zellpools sind erforderlich, um deren Bedeutung

sowohl für Fertilität und Schwangerschaftsverlauf als auch für Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen weiterführend zu beurteilen.