Julian Plaumann
Dr. med.

Immunregulatorische Aktivität $CD8^+CD28^-$ T-Lymphozyten bei Patienten mit Multiplem Myelom

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hundemer

Die Überwindung der körpereigenen Immunantwort spielt eine wichtige Rolle für die Entstehung und den Progress von malignen Tumoren. Das Fortschreiten des Multiplen Myeloms geht mit einer Dysregulation des Immunsystems einher, die eine effektive Tumorabwehr behindert. Teil dieser Vorgänge könnten durch regulatorische T-Lymphozyten, die im Tumormikromileu residieren, vermittelt werden. Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Rolle $CD8^+CD28^-LFA^{high}$ T-Lymphozyten bei der Unterdrückung der antitumoralen Immunantwort zu untersuchen.

Mittels Durchflusszytometrie und ELISA-Assays wurden der Phenotyp sowie die Expression und Sekretion zytotoxischer Proteine der $CD8^+CD28^-LFA^{high}$ T-Lymphozyten genauer charakterisiert. Funktionelle Untersuchungen mithilfe eines Kokultur-Modells und ELISpot-Assays konnten den negativen Einfluss der $CD8^+CD28^-LFA^{high}$ T-Lymphozyten auf die Antigen-spezifische Expansion autologer T-Lymphozyten zeigen. Schlussendlich wurde mittels Annexin-Färbung untersucht, ob gesteigerte Apoptoseraten in den Zellkulturen nachzuweisen waren.

Diese Arbeit charakterisiert zwei distinkte Gruppen innerhalb des $CD8^+CD28^-$ T-Lymphozyten Kompartiments – LFA^{low} und LFA^{high} – mit verschiedener Morphologie und unterschiedlichem Maturationsstadium. $CD8^+CD28^-LFA^{high}$ T-Lymphozyten zeigen, im Gegensatz zu LFA^{low} T-Lymphozyten, eine spontane Expression der zytotoxischen Proteine Granzym B und Perforin. Es konnte gezeigt werden, dass $CD8^+CD28^-LFA^{high}$ T-Lymphozyten von gesunden Spendern das Potential besitzen, durch Inkubation mit IL-10 eine immunregulatorische Aktivität zu entwickeln. Nach Inkubation mit IL-10 hemmen sie die Expansion autologer T-Lymphozyten. Diese Hemmung ist Antigen-unspezifisch und wird Zell-Zell-Kontakt unabhängig durch einen löslichen Faktor vermittelt.

Durch die Exposition gegenüber IL-10 steigert sich in diesen Zellen außerdem die Expression und Sekretion der zytotoxischen Proteine Granzym B und Perforin. Die Sekretion erfolgt konstitutiv und Antigen-unspezifisch, analog zu dem hemmenden Einfluss dieser Zellen auf die Expansion autologer T-Lymphozyten. Es ließen sich jedoch keine Hinweise darauf finden, dass es in den autologen T-Lymphozyten zu einer vermehrten Apoptoserate kam. Ob die Expression und Sekretion zytotoxischer Proteine in den regulatorischen Zellen eine pathophysiologische Relevanz haben, bleibt bisher ungeklärt. Eine Veröffentlichung von Lindner *et al.* konnte in regulatorischen B-Lymphozyten eine Apoptose-unabhängige Rolle

von Granzym B zeigen (Lindner *et al.*, 2013). Ein Apoptose-unabhängiger Mechanismus der Immunregulation könnte auch für die Population der $CD8^{+}CD28^{-}LFA^{high}$ T-Lymphozyten eine Rolle spielen.