



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Charakterisierung von intrazerebralen T-Zellen

Autor: Timothy Meyer
Institut/Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. D. Schlüter

Die menschliche Infektion mit *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) verläuft meist asymptomatisch, führt aber zu einer chronischen Persistenz des Parasiten im Gehirn. Die latente Toxoplasmose kann bei immunsupprimierten Patienten, z.B. mit AIDS, zu einer klinisch aparenten Reaktivierung führen, die unbehandelt letal verläuft. Im Immunkompetenten verhindern in das Gehirn rekrutierte T-Zellen eine Reaktivierung der Toxoplasmose durch Produktion von Interferon (IFN)- γ mit dem die hirneigenen Antigen-präsentierenden Zellen (APZ, Makrophagen und Mikrogliazellen) aktiviert werden. Ziel der Arbeit war es, die Regulation von intracerebralen (i.c.) T-Zellen und deren Interaktion mit APZ bei der akuten und chronischen murinen Toxoplasma-Encephalitis (TE) zu charakterisieren. Dazu wurde Gehirngewebe von infizierten BALB/c-Mäusen histologisch untersucht und festgestellt, daß *T. gondii*-infizierte Zellen eng mit T-Zellen und Makrophagen assoziiert waren. Bei diesen T-Zellen handelt es sich phänotypisch um aktivierte Zellen wie durchflußzytometrische Untersuchungen zeigten, wobei ihre Aktivierung mit einer i.c. Zytokinproduktion assoziiert war. Im Gehirn von *T. gondii*-infizierten BALB/c-Mäusen fand sich eine *de novo* Expression von IFN- γ , Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-12p40 und IL-15 mRNA und ein Anstieg der TNF- α , IL-10, IDO und iNOS-Expression ab Tag 14 p.i. Eine *in vivo* Depletion von T-Zellen zur Analyse der Rekrutierungskinetik und Lebensdauer von T-Lymphozyten im ZNS zeigte, daß T-Zellen ausschließlich während der akuten TE in das Gehirn rekrutiert wurden und in der chronischen Phase der TE keine weitere Rekrutierung stattfindet. Mit Hilfe von *in vivo* BrdU-Versuchen wurde belegt, daß T-Zellen im Gehirn nicht proliferieren. Zusätzlich ergaben Zellzyklusanalysen, daß sich mit zunehmender Infektionsdauer bis zu 95% aller i.c. T-Zellen in der G0/G1 Phase befanden, wobei zu keinem Zeitpunkt T-Zellen in der S-Phase gefunden wurden. Diese Beobachtungen belegen, daß es sich im Gehirn um langlebige, zytokinproduzierende Gedächtnis-T-Zellen handelt, die *in vivo* nicht proliferieren. Durch eine Restimulation *ex vivo* konnten i.c. T-Zellen durch APZ der Milz nicht zur Proliferation angeregt werden was zeigt, daß die i.c. T-Zellen irreversibel gehemmt sind. Außerdem führen intrazerebrale APZ, im ZNS zu einer T-Zell-Anergie indem sie aktiv die Proliferation von T-Zellen unterdrücken, wie Ko-Kultivierungsexperimente mit Milz-T-Zellen zeigen. APZ hemmen die T-Zell-Proliferation nicht durch sezernierte Mediatoren wie NO, NGF, TGF- β , PGE₂ und IDO, sondern Zell-Zellkontakt vermittelt. Dabei ist die antiproliferative Wirkung der APZ der Expression von MHC-I- und MHC-II sowie B7.1 im infizierten Gehirn, äußerst effizient.