

Sicong Ma  
Dr. med.

## **Metabolic synchronization of effector and regulatory T cell responses**

Fach/Einrichtung: Immunologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Michael Schmitt

Sphingolipide spielen eine zentrale Rolle bei der Regulierung verschiedener physiologischer Funktionen von Säugetieren, die in hohem Maße mit der Ätiologie und dem Fortschreiten von Krankheiten wie Asthma, HSAN-1 (Humane erbliche sensorische und autonome Neuropathie-1) und Alzheimer assoziiert sind. Des Weiteren wurden Sphingolipide als entscheidender Faktor für die Regulation und Koordination von Immunreaktionen identifiziert. Es ist jedoch noch unklar, wie einfache Sphingoidbasen, so wie Sphinganin, die Funktion von T-Zellen regulieren. Da SPTLC2 (Serinpalmitoyltransferase, langkettige Basenuntereinheit 2) den ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *de novo* Synthese von Sphingolipiden katalysiert, ist es unser Ziel, die Rolle von SPTLC2 bei der Regulierung von CD8<sup>+</sup> T-Zellen und regulatorischen T-Zellen bei Entzündungen zu untersuchen und herauszufinden, wie SPTLC2 die Immunantworten synchronisiert.

Ein Mangel an SPTLC2 in T-Zellen reduziert den Sphingolipid-Biosynthesefluss und beeinträchtigt die antivirale Funktion von T-Zellen nach einer LCMV-Infektion in Mäusen. Mechanistisch verlängert der Mangel an SPTLC2 in T-Zellen die Aktivierung von mTOR und verursacht dementsprechend ER-Stress. Supplementation von Sphingolipiden und pharmakologische Inhibition von ER-Stress führten zur Aufhebung der zuvor beobachteten Zellfunktionsstörungen. Diese Daten deuten darauf hin, dass SPTLC2 eine wichtige Rolle bei der Unterstützung der Funktion und des Überlebens von

Effektor-T-Zellen spielt. In Anbetracht dessen, dass die Effektor-T-Zell-Antworten durch die Immuntoleranzmechanismen wie die Foxp3-exprimierenden regulatorischen T-Zellen ausgeglichen werden müssen, haben wir getestet, ob dieselben Mechanismen, die die Aktivierung und Funktion von Effektor-T-Zellen regulieren, auch in Treg-Zellen aktiv sind. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Effektor-T-Zell-Antworten zeitgleich unter der Immunüberwachung durch regulatorische T-Zellen stehen. Diese Hypothese wird durch unsere Ergebnisse gestützt, die zeigen, dass die SPTLC2 Proteinexpression sowohl in regulatorischen T-Zellen als auch in Effektor-T-Zellen nach Antigenstimulation induziert wird. Darüber hinaus verringert der SPTLC2-Mangel in regulatorischen T-Zellen die Immuntoleranz im Melanom-Tumormodell und während der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis.

Unsere Studie ergab, dass SPTLC2 die adaptive Immunantwort unterstützt, indem es extrazelluläre Stimuli in intrazelluläre anabole Signale umwandelt und den zellulären Stress reduziert, um die Nachhaltigkeit der metabolischen Reprogrammierung aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus ist SPTLC2 erforderlich, um die suppressive Aktivität von regulatorischen T-Zellen aufrechtzuerhalten und die Antitumorreaktionen einzuschränken. Zusammenfassend haben wir herausgefunden, dass die SPTLC2-vermittelte *de novo* Synthese von Sphingolipiden die metabolische Reprogrammierung und die Immunreaktion regulatorischer T-Zellen und Effektor-T-Zellen in Gegenwart einer antigenen Stimulation synchronisiert.