

Meihong Da  
Dr. med.

**Tolerance to DNFB-induced contact hypersensitivity reactions is mediated by CD73+ effector memory regulatory T cells**

Fach: Dermatologie  
Doktorvater: Prof. Dr. Karsten Mahnke

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit die Expression des Ektoenzym CD73 einen Einfluss auf die Entstehung von Toleranz gegenüber Haptenen hat. Zunächst wurde ein Haut-Toleranzmodell in Mäusen etabliert. In diesem Modell wird zunächst eine tolerogene Substanz (2,4-dinitrophenyl-thiocyanat: DNTB) auf das Abdomen aufgetragen und nach sieben Tagen wird mit 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB), einem anerkannten Hapten, sensibilisiert. Nach weiteren 5 Tagen erfolgt ein „Challenge“ (also ein erneuter Auftrag von DNFB) am Ohr der Versuchstiere. Die Ohrdickenzunahme (als Maß für die Entzündung) wird nach 24 Stunden gemessen. In diesem Modell konnten wir zeigen, dass die Tolerisierung durch DNTB zu einer Induktion von aktivierten regulatorischen T-Zellen (Tregs), zunächst in den Lymphknoten und später in der Haut, führt. In weiteren Schritten wurde dann die Funktion von CD73 auf den induzierten Tregs mittels Injektion eines anti-CD73 Antikörpers blockiert. Das führte dazu, dass die Toleranz unterbunden wurde. Ferner wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass CD73 defiziente Mäuse nicht mehr in der Lage sind, Toleranz in dem von uns gewählten Modell zu generieren. Dieser Defekt konnte aber „geheilt“ werden, wenn CD73 exprimierende Tregs injiziert wurden. Da CD73 ein Ektoenzym ist, welches extrazelluläres, immunsuppressives Adenosin produziert, wurde in weiteren Experimenten ein Adenosin abbauendes Enzym, Adenosine desaminase (ADA), subkutan in die Haut von tolerisierten Mäusen injiziert. Dadurch wurde der tolerogene Effekt von DNTB aufgehoben. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die durch DNTB erzeugte Toleranz gegenüber dem Hapten DNFB auf der Induktion von aktivierten, CD73 positiven und damit Adenosin-produzierenden Tregs beruht. Diese Arbeit könnte damit die Grundlagen schaffen, wie über die Manipulation der Expression und der Funktion von CD73 Immunreaktionen pharmakologisch beeinflusst werden könnten.