

Julius Schwingen  
Dr. med.

## **The EB12 – oxysterol axis in pathogenic T cell migration**

### **Inductive concepts drawn from murine experimental autoimmune encephalomyelitis and contact hypersensitivity**

Fach/Einrichtung: Dermatologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander Enk

Die adaptive Immunreaktion umfasst das koordinierte Zusammenspiel verschiedener Zelltypen, die zeitlich und räumlich präzise aufeinander abgestimmt sein müssen, um eine adäquate Reaktion hervorzurufen. Die beteiligten zellulären Migrationsprozesse hängen vom chemotaktischen Rezeptorrepertoire der Zellen sowie von der Regulierung der Chemokingradienten ab. Die EB12 Oxsterol-Achse ist an diesen Prozessen beteiligt. EB12 wurde bislang für die Regulation der Bewegungen von Immunzellen innerhalb von sekundären lymphatischen Geweben während einer Immunreaktion beschrieben. Neuere Studien zeigen jedoch, dass EB12 eine allgemeinere Rolle haben könnte, indem es die Migration auch entlang des lymphatischen Systems, über den Blutkreislauf und weiter zu den peripheren Körperregionen vermittelt, in denen eine (patho-)physiologische T-Zellenimmunreaktion stattfindet. Der wichtigste EB12-Ligand ist  $7\alpha,25$ -Hydroxycholesterin, und der entsprechende Gradient wird durch die Oxysterol-synthetisierenden Enzyme CH25H und CYP7B1 aufrechterhalten, die von fibroblastischen lymphatischen Zellen exprimiert werden. Um die Rolle dieser Zellen bei der Migration von Immunzellen aus den lymphatischen Geweben in den Blutkreislauf zu untersuchen, wurden Transkriptionsveränderungen von Oxysterol-regulierenden Enzymen in verschiedenen Subpopulationen analysiert. Mit diesem Ansatz wurde gezeigt, dass fibroblastische retikuläre Zellen (FRCs) Oxysterol-synthetisierende Enzyme in hohem Maße exprimieren. Dies impliziert eine entscheidende Rolle bei der EB12-abhängigen Bewegung. Um die Wirkung von EB12 auf die Migration von T-Zellen in Richtung des peripheren Gewebes zu untersuchen, wurde das KontaktHypersensitivität Modell verwendet. Die Expression von Transkripten der Oxysterol-synthetisierenden Enzyme stieg in entzündeter Haut dynamisch an. Analog zur Synthese von Oxysterolen durch FRCs im lymphatischen Gewebe deuten Stimulationsexperimente mit Hautfibroblasten auf deren Fähigkeit hin, unter Entzündungsbedingungen einen Oxysterol-Gradienten zu erzeugen. Dieser Gradient könnte die EB12-abhängige periphere Migration steuern. Bei EB12-defizienten Mäusen wurde eine verringerte Entzündungsreaktion beobachtet, die sich in einem verminderten Tumor und einer geringeren dermalen CD4 + T-Zellzahl äußerte. Dies unterstreicht die Abhängigkeit der CHS-Hautentzündung von EB12-gesteuerten Zellen. Darüber hinaus belegen Beobachtungen aus dem adoptiven Transfer von TZellen, welche aus sensibilisierten Tieren mit EB12-Expression isoliert wurden, die entscheidende Rolle von CD4 + T-Zellen bei der beobachteten verminderten Entzündungsreaktion. Weiterhin konnte bei CD4 + T-Zellen mit fehlender EB12-Expression eine verminderte IFN $\gamma$ -Produktion beobachtet werden. Diese Ergebnisse geben einen Einblick in die komplexen Prozesse, durch die EB12 an der adaptiven Immunantwort beteiligt ist, und sie unterstreichen die Bedeutung der chemotaktischen RezeptorLiganden-Systeme bei der Orchestrierung dieser Prozesse. Ein Eingreifen in diese Systeme könnte zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien für Entzündungskrankheiten führen.