



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Mechanismus der Transmigration von T-Lymphozyten durch die Blut-Liquor-Schranke nach Infektion mit Enteroviren

Autor: Julia Schöller
Institut / Klinik: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. T. Tenenbaum

Enteroviren gelten als die häufigsten Erreger, die virale Meningitiden v.a. im Neugeborenen- und Kindesalter verursachen. Neben der Blut-Hirn-Schranke ist v.a. der Plexus choroideus, der die Blut-Liquor-Schranke (BLS) bildet, in der Pathogenese der enteroviralen Meningitis involviert. Ein humanes *in vitro* Modell der BLS, bestehend aus humanen Plexus choroideus Papillomazellen (HIBCPP), ermöglicht weitere Analysen der viralen ZNS-Infektion, in denen die Pathogenese und potentielle neue therapeutische Ansätze ermittelt werden können. In diesem humanen BLS-Modell wurden die Infizierbarkeit und Permeabilität der BLS, sowie die Auswirkungen der enteroviralen Infektion auf die T-Lymphozytentransmigration und Zytokinproduktion hin untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass das Enterovirus EV 30 HIBCPP sowohl von apikal, als auch von der physiologisch relevanten basolateralen Seite aus infizieren kann und in diesen repliziert. Dagegen schien das Picornavirus CVB 3 HIBCPP nicht direkt zu infizieren. Während der 5-stündigen Infektionsdauer beobachteten wir keine Veränderungen bzgl. der Schrankenpermeabilität und Vitalität der HIBCPP.

T-Lymphozyten wird eine entscheidende, sowohl positive, als auch negative Rolle während infektiösen und inflammatorischen Geschehen im Zentralnervensystem zugeschrieben. Eine vermutlich erhöhte T-Lymphozytentransmigrationsrate über die BLS während enteroviraler Infektion konnten wir nicht beobachten. Allerdings zeigte sich eine gesteigerte Transmigrationsrate von T-Lymphozyten über mit HIBCPP bewachsenen Transwellfilter, bedingt durch das leukozytentransmigrationsstimulierende Chemokin CXCL 12. Veränderte Transmigrationsverhalten der T-Lymphozyten nach 24-stündiger direkter Infektion durch Enteroviren, sowie das der CD 4⁺ und CD 8⁺ Subpopulationen nach enteroviraler Infektion, sowohl mit, als auch ohne des Chemokins CXCL 12 konnten nicht registriert werden. Analysen des während enteroviraler Infektionen beteiligten Zytokinprofils, erstellt durch real time PCR, ermittelten eine verstärkte Sekretion von den Zytokinen der PanGRO-Familie CXCL 1, CXCL 2 und CXCL 3 in einem zeit- und MOI-abhängigen Verhalten. Weitere hochregulierte Zytokine, wie IL 8 und CCL 5 konnten identifiziert werden. Auswirkungen des am stärksten hochregulierten Zytokins CXCL 3 bzgl. der T-Zelltransmigrationsrate bestanden nicht. Daher müssen noch weitere zusätzliche Faktoren in der Regulation der T-Zelltransmigration involviert sein, um die bereits *in vivo* beschriebene erhöhte T-Lymphozytentransmigration in das ZNS im Zusammenhang mit enteroviraler Meningitis, erklären zu können.