

Jonas Peter Leonhard
Dr. med.

Differenzierung CD8⁺ T-Zellen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde
Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. Andrea Steinborn-Kröhl

Die chronische Niereninsuffizienz ist assoziiert mit einer zunehmend schlechter werdenden Funktionalität des Immunsystems, die vor allem T-Lymphozyten betrifft. Verantwortlich hierfür sind unter anderem Urämietoxine, eine verstärkte Inflammation sowie eine verringerte Ausschüttung naiver T-Zellen aus dem Thymus. Dies führt bei Betroffenen zu einer erhöhten Prävalenz von Infektionen, Malignomen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Vorherige Studien meiner Arbeitsgruppe untersuchten, wie die chronische Niereninsuffizienz die Differenzierung CD4⁺ regulatorischer T-Zellen (Tregs) und die von Responder T-Zellen (Tresps) beeinflusst. Derzeit ist der Einfluss der chronischen Niereninsuffizienz und konsekutiver Nierenersatzverfahren auf die Differenzierung CD8⁺ Tregs und Tresps noch unklar, obwohl diese Zellen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Infektionen, Malignomen und Transplantatabstoßungen spielen.

Deshalb habe ich in meiner Doktorarbeit die Differenzierung CD8⁺ Tregs und Tresps bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor und nach Initiierung einer Dialysetherapie und nach Nierentransplantation analysiert und mit gesunden Individuen verglichen. Hierfür wurde im Blut der Anteil CD8⁺CD127^{-/low}CD25⁺ Tregs und CD8⁺CD127^{+/-}CD25⁻ Tresps an allen CD8⁺ T-Zellen sowie der Anteil der unterschiedlich weit differenzierten Treg- und Tresp-Subgruppen durchflusszytometrisch bestimmt, um so verschiedene Differenzierungswege erkennen zu können. Außerdem wurde die Funktionalität CD8⁺ Tresps anhand der Sekretion verschiedener Zytokine und zytotoxischer Mediatoren untersucht. In einer weiteren Studie konnte ich durchflusszytometrisch die Differenzierung CD8⁺ Tregs und Tresps bei Transplantierten mit nicht-melanotischem Hautkrebs und bei gesunden Transplantierten, die im Verlauf an nicht-melanotischem Hautkrebs erkranken mit der Differenzierung CD8⁺ Tregs und Tresps bei gesunden Nierentransplantierten vergleichen. Außerdem konnte ich die Differenzierung CD8⁺ Tregs und Tresps von Nierentransplantierten mit Transplantatabstoßung sowie von gesunden Nierentransplantierten mit Transplantatabstoßung im Verlauf mit der von gesunden Nierentransplantierten vergleichen.

Bei gesunden Individuen unterscheidet sich die altersabhängige Differenzierung CD8⁺ Tregs zu der von CD8⁺ Tresps grundlegend, da TEMRA Zellen mit zunehmendem Alter nur bei CD8⁺ Tresps vermehrt produziert werden. Bei chronisch niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten erfolgt die Differenzierung von RTE Tregs/Tresps verstärkt über CD31⁺ Memory Tregs/Tresps in CD31⁻ Memory Tregs/Tresps, was letztendlich zu einem erhöhten Anteil an Apoptose-stabilen CM Tresps mit erhöhter Fas-Ligand-vermittelten Zytotoxizität führt. Nach Initiierung der Dialysetherapie kann diese verstärkte Differenzierung nicht aufrechterhalten werden, was zu einer Akkumulation von CD31⁺ TEMRA Tregs/Tresps führt. Nierentransplantierte haben verglichen mit gesunden Probandinnen und Probanden einen stark erhöhten Anteil an RTE Tregs und erniedrigten Anteil an RTE Tresps. Dies könnte bedeuten,

dass die Immunsuppression vor allem eine exzessive Treg-Differenzierung effektiv hemmt, wodurch sich bei Nierentransplantierten die altersabhängige Treg-Differenzierung wieder normalisiert. Dies verursacht vermutlich die Akkumulation von TEMRA Tregs mit verminderter Zytotoxizität, da bei diesen Zellen die Sekretion zytotoxischer Mediatoren verringert ist. Derartige Unterschiede zwischen Treg- und Tresp-Differenzierung bei Nierentransplantierten könnten ein Grund für eine erhöhte Empfänglichkeit für Infektionen und Malignome sein, das Risiko für eine Abstoßungsreaktion jedoch verringern.

Bei Nierentransplantierten, die im Verlauf nicht-melanotischen Hautkrebs entwickeln, zeigt sich eine verstärkte Differenzierung von RTE Tregs/Tresps über CD31⁺ Memory Tregs/Tresps in CD31⁻ Memory Tregs/Tresps, die zu einer verstärkten Produktion von CM Tregs/Tresps führt, was für eine effektive Immunität essentiell sein könnte. Diese intensiverte Differenzierung kann jedoch nach klinischer Erscheinung des Hautkrebses nicht aufrechterhalten werden. Stattdessen zeigt sich eine Differenzierung über MN Tregs/Tresps, die sich vor allem bei älteren Individuen für Tresps zunehmend erschöpft. Daher scheint das mit dem Alter zunehmend erhöhte CD8⁺ Treg/Tresp-Verhältnis ein möglicher Marker für de-novo nicht-melanotischen Hautkrebs zu sein. Nierentransplantierte mit zukünftiger Abstoßungsreaktion haben ebenfalls ein vor allem altersunabhängig erhöhtes CD8⁺ Treg/Tresp-Verhältnis, das mit einer verstärkten Ausdifferenzierung von Tregs, nicht aber Tresps assoziiert ist. Bei klinischem Nachweis einer Abstoßungsreaktion scheint diese ursprünglich verstärkte Treg-Differenzierung erschöpft zu sein, erkennbar an einer Akkumulation von TEMRA Tregs. Dabei könnten insbesondere CD31⁻ TEMRA Tregs als mögliche Markerpopulation für eine Abstoßungsreaktion von Bedeutung sein.

Die chronische Niereninsuffizienz geht also mit einer verstärkten Immunseneszenz CD8⁺ Tregs und Tresps einher, betrifft nach Transplantation jedoch vorwiegend Tresps und begünstigt so das Auftreten von Infektionen und Malignome bei Nierentransplantierten. Die veränderte Differenzierung CD8⁺ Tregs und Tresps vor klinischem Auftreten nicht-melanotischen Hautkrebses oder einer Abstoßungsreaktion stellt die Grundlage möglicher immunologischer, nicht-invasiver diagnostischer Marker dar.