

5. Zusammenfassung

Der systemische Lupus erythematodes ist eine Autoimmunerkrankung mit nachweislichen Dysfunktionen in verschiedenen Kompartimenten des Immunsystems aber weitgehend unklarer Ätiologie. Eine Beteiligung bestimmter Autoantigene ist wahrscheinlich. Die Detektion autoantigenspezifischer Lymphozyten war bislang jedoch technisch schwierig. In dieser Arbeit wurde deshalb ein Verfahren entwickelt, mit dem autoantigenspezifische T- und B-Zellen anhand ihrer Proliferation erfasst und im Anschluss funktionell oder phänotypisch genauer charakterisiert werden können.

Im ersten Teil wurde die Technik der Proliferationsmessung mittels CFSE für den Nachweis antigenspezifischer Lymphozyten etabliert. CFSE-markierte PBMC wurden dazu mit dem Impfantigen Tetanustoxoid stimuliert und bezüglich der Proliferation von CD4⁺-, CD8⁺- und CD19⁺-Zellen durchflusszytometrisch analysiert. Es konnten hohe Frequenzen proliferierter B-Zellen nachgewiesen werden, die durch die Färbung zusätzlicher Oberflächenmarker weiter charakterisiert wurden. Dabei zeigte ein Teil der Zellen den für Plasmablasten typischen Phänotypus CD27⁺⁺/CD20⁻. Eine kleine Zahl der proliferierten Zellen exprimierte sogar das Plasmazell-typische CD138. Beide Zellarten waren durch tetanustoxoidreaktive *in vitro* Differenzierung entstanden. Antigen-spezifisch proliferierte Th-Zellen wurden bezüglich ihrer Zytokinsekretion durchflusszytometrisch auf Einzelzellebene analysiert. In gräserpollenstimulierten Zellen eines Allergikers und einer Kontrollperson zeigten sich dabei deutliche Unterschiede in der IL-4- und IL-13-Produktion.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Proliferationsmessung zur Detektion autoantigenspezifisch proliferierter T- und B-Zellen bei SLE-Patienten und gesunden Spendern eingesetzt. Dabei zeigte sich bei 6 von 14 analysierten Patienten, aber auch bei 5 von 10 Gesunden eine relevante nukleosomenreaktive Th-Zellproliferation. Auch B-Zellen proliferierten in beiden Gruppen (bei 2 von 14 Patienten und bei 2 von 10 Gesunden). Nach Stimulation mit dem SmD1₈₃₋₁₁₉-Peptid reagierten in der Gruppe der Gesunden 2 von 9 mit deutlicher Th- und 3 von 9 mit B-Zellproliferation. In einer Gruppe von 9 SLE-Patienten waren hingegen nur schwache Reaktionen nachweisbar.

In dieser Arbeit konnten erstmals autoantigenspezifisch proliferierte Th- und B-Zellen nachgewiesen werden. Interessanterweise fanden sich diese bei Gesunden wie bei SLE-Patienten. Die hier etablierte Methode der weiteren Charakterisierung der proliferierten Zellen, könnte in vielen Bereichen der Immunologie Anwendung finden und auch zur Aufklärung der pathogenetischen Relevanz autoreaktiver Lymphozyten bei Patienten und Gesunden beitragen.