

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Dörken

Habilitationsschrift

Regulation der T-Zelleffektorfunktion und des aktivierungsinduzierten Zelltods durch T-Zellrezeptor- und Kostimulationssignale

zur Erlangung der venia legendi
für das Fach

Innere Medizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christian Scholz
geboren am 20.07.1964 in Hilden

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht am: 12.05.2005

öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 25.04.2006

Gutachter: 1. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Schulze-Osthoff
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Michael Kneba

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	5
1. Einleitung	6
2. Regulation der T-Zelleffektorfunktion und des aktivierungsinduzierten Zelltods.....	7
2.1 T-Zellrezeptorvermittelte Signale	7
2.1.1 T-Zellspezifität versus T-Zellkreuzreaktivität	7
2.1.2 Eigene Ergebnisse	10
2.2 T-Zellkostimulation.....	12
2.2.1 Aktivierung naiver T-Zellen.....	12
2.2.2 Programmierter Zelltod	13
2.2.3 Induktion und Hemmung des aktivierungsinduzierten Zelltods	18
2.2.4 Kostimulationsfamilien	19
2.2.5 T-Zellaktivität bei Autoimmunerkrankungen am Beispiel der multiplen Sklerose	21
2.2.6 Eigene Ergebnisse	25
2.2.7 T-Zellaktivierung durch Tumorzellvakzine	37
2.2.8 Eigene Ergebnisse	38
3. Ausblick.....	43
4. Literaturverzeichnis.....	44
5. Abkürzungen	61
6. Originalarbeiten	62
6.1 Modulation des Zytokinprofils autoreaktiver T-Zellklone durch Substitution einer einzelnen Aminosäure im agonistischen Peptid.....	62
6.2 Aktivierung MBP-spezifischer T-Zellen bei MS-Patienten in Abwesenheit kostimulatorischer Signale	63
6.3 T-Zellen exprimieren eine hypoglykosilierte Form des CD86, welche nicht an CD28 bindet.....	64

6.4 Aktivierung HTLV-1-infizierter T-Zellen in Abwesenheit kostimulatorischer Signale....	65
6.5 HTLV-1-Infektion verbessert die antigenpräsentierenden Eigenschaften von T-Zellen ...	66
6.6 Dendritische Zellen hemmen den CD95/FAS-vermittelten AICD von T-Zellen über einen CD58-abhängigen Mechanismus	67
6.7 Kostimulatorische Signale über CD137/4-1BB hemmen den AICD durch Heraufregulation von Bcl-x _L und FLIP _S über einen PI3-Kinase- und AKT-abhängigen Mechanismus.....	68
6.8 Adenovirale Transduktion von Tumorzellen induziert Apoptose bei kokultivierten T-Zellen.....	69
6.9 Nekrose aber nicht Bestrahlung zerstört die Kapazität CD80-exprimierender Tumorzellen zur T-Zellkostimulation.....	70
Danksagung.....	71

5. Abkürzungen

AICD aktivierungsinduzierter Zelltod; **APC** antigenpräsentierende Zelle; **APL** altered peptide ligand; **ATL** adultes T-Zell-Lymphom; **CHO-Zellen** chinesische Hamsteroovazellen; **DC** dendritische Zellen; **EAE** experimentelle Autoimmunencephalomyelitis; **FADD** Fas-associated death domain, **FLIP** FLICE-induziertes Protein; **HAM** HTLV-1-induzierte Myelopathie; **HTLV-1** Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ-I; **Ig** Immunglobulin; **IL** Interleukin; **INF** Interferon; **MAPK** mitogenaktivierte Proteinkinase; **MBP** myelinbasisches Protein; **MHC** major histocompatibility complex; **MS** multiple Sklerose; **MRT** Magnetresonanztomographie; **NF- κ B** nukleärer Faktor- κ B; **PBMC** mononukleäre Zellen des peripheren Bluts; **PHA** Phytohämagglutinin; **PI3-Kinase** Phosphatidylinositol-3-Kinase; **PIP₃** Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat; **PKB** Proteinkinase-B; **PLP** Proteolipidprotein; **pMHC** an MHC gebundenes Peptid; **Tc** zytotoxische T-Zelle; **TGF- β 1** transforming growth factor- β 1; **Th** T-Helferzelle; **TNF** Tumornekrosefaktor; **TNFR** Tumornekrosefaktorrezeptor; **TRAF** TNFR-assoziiertes Faktor; **TT** Tetanustoxoid.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Peter Daniel für die konstruktive Zusammenarbeit, die vielen anregenden und produktiven Diskussion und die Möglichkeit zur Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe. Ich bedanke mich ganz herzlich bei den von mir in dieser Arbeitsgruppe betreuten Mitarbeitern Antje Richter, Lilian Stärck und Mario Lehmann für ihren ausgezeichneten Einsatz. Sehr verbunden bin ich auch den übrigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für ihre stete Hilfe bei der Bewältigung unterschiedlichster Probleme.

Dankbar bin ich insbesondere Professor Dr. med. Bernd Dörken für die langjährige Zusammenarbeit, die wissenschaftliche Förderung und die stete Unterstützung in Klinik und Forschung.

Besonders verbunden bin ich Professor Dr. med. Berthold Emmerich, Professor Dr. med. Per Höllsberg, Professor Gordon Freeman, PhD und Professor David Hafler, MD, die meine wissenschaftliche Arbeitsweise wesentlich geprägt haben.

Schließlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung danken.

Eidesstattliche Versicherung

gemäß der Habilitationsverordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, dass keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind, weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde, die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind und mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Dr. med. Christian Scholz

Berlin, 12.05.2005