

Zusammenfassung

T-Zellen spielen als zelluläre Effektoren des adaptiven Immunsystems eine zentrale Rolle bei der Abwehr pathogener Organismen. Des Weiteren gibt es zahlreiche Hinweise, dass T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen wie der multiplen Sklerose (MS) oder der HTLV-1-assoziierten Myelopathie (HAM) eine pathogenetische Rolle einnehmen. Schließlich zeigen *in vitro* und tierexperimentelle *in vivo* Untersuchungen, dass T-Zellen in der Lage sind Tumorwachstum zu hemmen. Gegenstand der vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten ist die Analyse zell- und molekularbiologischer Mechanismen der T-Zellrezeptor (TCR)- und Kostimulations-signale bei der T-Zellaktivierung und bei der Inhibition des aktivierungsinduzierten Zelltods (AICD). Dabei wurden insbesondere Aspekte der MS, der HAM sowie der Immunmodulation von Tumorzellen berücksichtigt. T-Zellen erkennen über ihren TCR Peptide, die auf antigenpräsentierenden Zellen (APC) dargeboten werden. Da APC auch körpereigene Peptide präsentieren, schützt neben der negativen Selektion hochaffiner T-Zellen im Thymus auch die Notwendigkeit der T-Zellkostimulation den Organismus vor der Aktivierung autoreaktiver T-Zellen. Kostimulation ergänzt den TCR-vermittelten Stimulus und ermöglicht beim Überschreiten einer Schwelle die T-Zellaktivierung. Während naive T-Zellen in der Regel, neben einem TCR-Stimulus, Kostimulation benötigen, gilt dies für T-Effektorzellen nicht. Der Nachweis von T-Effektorzellen mit Spezifität für ein Kandidatenantigen der MS aus dem peripheren Blut von MS-Patienten unterstützt daher die Hypothese einer pathogenetischen Bedeutung dieser Zellen. Ebenso stärkt die Beobachtung, dass HTLV-1-Infektion T-Zellen kostimulationsunabhängig macht, und diese Zellen zur Aktivierung nicht-infizierter T-Zellen befähigt, die Hypothese einer pathogenetischen Rolle HTLV-1-infizierter T-Zellen bei der HAM. Während Kostimulation somit keine zwingende Voraussetzung für T-Zellaktivierung ist, schützen kostimulatorische Signale T-Effektorzellen vor AICD. So kann Kokultur mit dendritischen Zellen über die Ligation verschiedener Kostimulationsmoleküle sowie die gezielte Ligation eines einzelnen Kostimulationsmoleküls durch eine immun-modulierte Tumorzelle AICD hemmen. Neben dem Vorhandensein des Kostimulations-liganden ist dabei auch die Beschaffenheit der APC bedeutsam. Nekrotische Tumorzellen sind beispielsweise nicht mehr in der Lage, T-Zellen direkt zu aktivieren. Die hier präsentierten Ergebnisse erweitern das Verständnis der zell- und molekularbiologischen Mechanismen der T-Zellaktivierung sowie der Hemmung des AICD und helfen bei der Optimierung von Immuntherapien zur Behandlung von Autoimmun- und Tumorerkrankungen.