

6. Zusammenfassung

Regulatorische T Zellen sind ein zentrales Element bei der Kontrolle der peripheren immunologischen Selbst-Toleranz in Säugetieren. Aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften überwachen sie im Zusammenspiel mit weiteren Zellen des Immunsystems wie z.B. dendritischen Zellen (DC) und natürlichen *killer* T Zellen (NKT) zahlreiche Immunreaktion und sind in der Lage CD4+ und CD8+ T Zellen als auch B Zellen spezifisch zu regulieren. Im Thymus entstandene „natürliche“ CD25+ CD4+ regulatorische T Zellen (Treg) scheinen bei diesem Prozess eine Hauptrolle einzunehmen.

Mit dieser Analyse wurde gezeigt, dass Treg Zellen entgegen früheren Vorstellungen eine heterogene Population darstellen. Anhand der Expression vom Chemokinrezeptor CCR6 kann eine neue Subpopulationen von Effektor-Gedächtniszell ähnlichen Treg (T_{REM}) definiert werden. Diese Treg Subpopulation zeigt einen charakteristischen Gedächtniszell-Phänotyp und weitere typische Eigenschaften, die sie von CCR6 negativen Treg, welche einen vorwiegend naiven Phänotyp zeigen, unterscheidet. T_{REM} entstehen nach Antigenkontakt im Beisein weiterer Faktoren aus CCR6 negativen Treg und scheinen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von peripheren Inflammationen im entzündeten Gewebe einzunehmen. Hier scheinen sie die direkten Gegenspieler von konventionellen Effektor-Gedächtniszellen (T_{EM}) zu sein. Neben dem typischen Gedächtniszell Phänotyp unterscheidet sich diese Population auch funktionell von CCR6 negativen Treg. Im Gegensatz zu CCR6- CD25+ T Zellen exprimieren T_{REM} nach wiederholten Antigenkontakt hohe Mengen an IL10 und haben die Fähigkeit eine IDO (*indoleamine 2,3-dioxygenase*) Expression nach Ko-Kultivierung in CD11c+ DC zu induzieren.

Eine zur Maus analoge Population von CCR6+ T_{REM} kann auch im Menschen gefunden werden. Humane Effektor-Gedächtniszell ähnliche Treg können zusätzlich über eine hohe CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) und niedrige $\alpha 4$ Integrin (CD49d) Expression definiert werden. Sie zeigen die höchste Foxp3 Proteinexpression unter CD25^{high} regulatorischen CD4+ T Zellen und scheinen daher möglicherweise die effektivste Treg Population im Menschen zu sein. Die differentielle Adhäsionsmolekül Ausprägung ermöglicht eine selektive Kontrolle der Treg oder effektor T Zell- (Teff) Rekrutierung zum Entzündungsherd und scheint somit ein entscheidender Faktor zur Steuerung der Balance zwischen Treg und Teff zu sein.

Auch im Thymus kann eine CCR6 Expression auf CD25+ ausprägenden T Zellen nachgewiesen werden. Die Chemokinrezeptor Expression scheint im Gegensatz zur peripheren CCR6 Ausprägung jedoch transient zu sein und eine besondere Stufe während der Reifung von Treg Vorläuferzellen zu markieren. CCR6+ Thymozyten exprimieren noch intermediäre Mengen von CD8 und zeigen einen aktivierten, unreifen Phänotyp, während sie schon voll funktionsfähig sind und hohe Mengen an Foxp3 ausprägen. Interessanterweise kann mit zunehmenden Alter der Tiere eine höhere Anzahl an CCR6+ Treg Vorläuferzellen im Thymus detektiert werden. CCR6+ CD25+ Thymozyten stellen daher wahrscheinlich eine Vorstufe von reifen Treg Vorläuferzellen dar, die möglicherweise im Zusammenhang mit einem speziellem Selektionsmechanismus im Thymus steht.