

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

aus der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Martin Zeitz
Abteilung: Rheumatologie
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Joachim Sieper

**Analyse von T-Zell Subpopulationen
hinsichtlich Frequenz und spezifischer
Zytokinsekretion in HLA B27-positiven
AS-Patienten und Kontrollen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Siegfried Kohler
aus Wangen im Allgäu

Referent: Prof. Dr. med. J. Braun

Koreferent: Prof. Dr. med J. Sieper

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 23.06.06

Vorbemerkung

Teile dieser Dissertation werden an einem zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Arbeit unbekanntem Datum in der Zeitschrift *Clinical and Experimental Rheumatology* mit folgendem Titel veröffentlicht werden:

Siegfried Kohler, Andreas Thiel, Martin Rudwaleit, Jochen Sieper, Jürgen Braun
CD27⁺ memory and CD27⁻ effector CD8⁺ T cells are responsible for a decreased production of proinflammatory cytokines in HLA B27-positive subjects

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt.....
Vorbemerkung.....
Inhaltsverzeichnis.....	1
I. Einleitung.....	3
I.1. Klinische Aspekte der Ankylosierenden Spondylitis.....	3
I.2. Äthiologie und Pathogenese der Ankylosierenden Spondylitis.....	4
I.2.1. Die Assoziation mit HLA B27	
I.2.2. Untersuchungen im Tiermodell	
I.2.3. Infektionen und AS	
I.2.4. Spezielle Eigenschaften von HLA B27	
I.2.5. weitere Genassoziationen	
I.2.6. Zytokinexpression und HLA B27	
I.3. Immunologische Grundlagen.....	8
I.3.1. Major Histokompatibilitäts Komplex (MHC)	
I.3.2. Zytotoxische T-Zellen	
I.3.3. T-Helfer-Zellen	
I.4. Aktivierung und Differenzierung naiver Th-Zellen.....	11
I.4.1. TH1/TH2 Differenzierung	
I.4.2. Eigenschaften von TH1, bzw. TH2 Zellen	
I.5. Subpopulationen von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen.....	14
I.5.1. Unterteilung von CD4 ⁺ T-Zellen	
I.5.2. Unterteilung von CD8 ⁺ T-Zellen	
I.6. Das Oberflächenmolekül CD27 auf T-Zellen.....	15
I.6.1. CD27 auf CD4 ⁺ T-Zellen	
I.6.2. CD27 auf CD8 ⁺ T-Zellen	
I.7. Ziele dieser Arbeit.....	19
II. Material und Methoden.....	20
II.1. Blutspender.....	20
II.2. Isolierung von PBMCs aus peripherem Blut.....	20
II.3. Isolierung von CD4⁺/ CD8⁺ T-Zellen durch MACS.....	21

II.3.1. Die T-Zell Separation	
II.3.2. Depletion	
II.4. Zellkulturmedien und –bedingungen.....	23
II.5. Polyklonale <i>in vitro</i> Th-Zell Stimulation.....	23
II.6. Fixierung von Zellen in Suspension.....	23
II.7. Durchflußzytometrie.....	24
II.8. Antikörperfärbungen.....	25
II.9. Statistische Analysen.....	26
III. Ergebnisteil.....	27
III.1. Separation von CD4 ⁺ und CD8 ⁺ T-Lymphozyten aus peripherem Blut.....	27
III.2. Frequenz von CD4 ⁺ bzw. CD8 ⁺ T-Zell Subpopulationen im peripheren Blut.....	28
III.3. Identifizierung von T-Zell Subpopulationen mit verminderter Zytokinproduktion in HLA B27 positiven Personen.....	32
III.4. <i>In vivo</i> TH1/TH2 Differenzierung der Gedächtnis CD4 ⁺ T-Zell Subpopulationen.....	37
III.5. Charakterisierung der Zytokinproduktion in Gedächtnis CD4 ⁺ T-Zell Subpopulationen.....	42
IV. Diskussion.....	44
IV.1. Zusammenfassung.....	52
V. Anhang.....	54
V.1. Referenzen.....	54
V.2. Abkürzungsverzeichnis.....	63
V.3. Danksagung.....	65
V.4. Lebenslauf.....	66
V.5. Erklärung.....	68