

8 Zusammenfassung

Die Reprogrammierung von T-Zellen durch T-Zellrezeptor- (*T cell receptor*, TCR) Gentransfer würde die Herstellung von spezifischen Immunzellen für die adoptive zelluläre Immuntherapie erleichtern. TCR-reprogrammierte T-Zellen besitzen exo- und endogene TCR. Bisher ist wenig darüber bekannt, inwieweit sich diese zwei verschiedenen TCR auf einer T-Zelle beeinflussen, da meist die Spezifität des endogenen TCR unbekannt ist. Die wichtigsten Fragen sind, ob exo- und endogene TCR-Ketten hybride TCR und folglich neue Spezifitäten bilden und ob Dual-TCR-T-Zellen, die über einen TCR aktiviert wurden, den zweiten TCR nutzen, um Effektorfunktionen auszuüben. Mäuse, die für die Gene zweier TCR transgen sind, können Dual-TCR-T-Zellen generieren und erlauben die Analyse von T-Zellen mit zwei bekannten Spezifitäten. Wir generierten OT-I/P14 Dual-TCR-transgene- (Dtg) T-Zellen, die für Ovalbumin- (ova257) und Lymphochoriomeningitisvirus-Glykoprotein-Peptide (gp33) spezifisch sind. Beide antigenen Peptide induzieren Proliferation und IFN γ -Produktion der OT-I/P14 Dtg-T-Zellen. Obwohl die Expressionshöhe des einen TCR (P14) auf Dtg-T-Zellen reduziert ist, ähnelt die Peptidsensitivität dieser Zellen der von Einzel-TCR-transgenen- (*single TCR transgenic*, Stg) T-Zellen der gleichen Spezifität. OT-I/P14 Dtg-T-Zellen exprimieren vorrangig TCR, die sich aus den verwandten TCR-Ketten zusammensetzen, obwohl OT-I- und P14-TCR-Ketten in P14/OT-I β -transgenen und P14 β -transduzierten OT-I T-Zellen hybride Heterodimere unbekannter Spezifität bilden können. Die Stimulation eines TCR auf Dual-TCR-T-Zellen beeinflusst die Expression des zweiten, unstimulierten TCR nicht direkt. Die TCR-Herabmodulation auf Dual-TCR-T-Zellen ist hauptsächlich von der Bindung des spezifischen Liganden abhängig. *In vivo* vermitteln Dtg T-Zellen nach Stimulation über einen der beiden TCR Effektorfunktionen über beide TCR. Adoptiv transferierte Dtg-T-Zellen unterdrücken das Wachstum von B16-ova und B16-gp33 Tumoren, unabhängig davon, ob sie mit ova257- oder gp33-Peptiden *in vitro* aktiviert werden. Der adoptive Transfer von OT-I/P14 Dtg-T-Zellen löst in Mäusen, die Ova als Autoantigen in den β -Zellen des Pankreas exprimieren, Autoimmunität aus. Abhängig von der Höhe der Ova-Expression induzieren Dtg-T-Zellen schweren (in RIP-mOva) bzw. milden Diabetes mellitus (in RIP-Ova^{lo} Mäusen), unabhängig davon, ob sie über den OT-I oder P14 TCR aktiviert werden. Zusammengefasst wurde in dieser Arbeit ein Modell der TCR-Gentherapie etabliert, in dem die Konditionen und Konsequenzen der funktionellen Expression von exogenen TCR-Genen untersucht werden können.