

2. Chemokine und Chemokinrezeptoren als Th1/Th2-Marker in der Schwangerschaft

Chemokinrezeptoren (bzw. die jeweils daran bindenden Chemokine) lassen sich teilweise entsprechend ihrer Expression durch die CD4⁺-T-Helferzellsubpopulationen in das Th1/Th2-Paradigma eingliedern. So wird der menschliche Eotaxin-Rezeptor CCR3 vorwiegend auf Th2-Zellen exprimiert. Zingoni und Mitarbeiter (1998) berichteten, dass der Chemokinrezeptor CCR8 von Th2-Zellen, nicht aber von Th1 Zellen exprimiert wird. Für den Chemokinrezeptor CCR4 trifft die kategorische Zuteilung zu einer T-Helfersubpopulation nicht mehr zu. Im Gegensatz zu früheren Behauptungen, CCR4 sei ein Marker für Th2-Zellen (Imai *et al.* 1999), konnte kürzlich festgestellt werden, dass CCR4⁺-Lymphozyten neben CCR4 auch die Th1 typischen Chemokinrezeptoren CXCR3 und CCR5 exprimieren (Andrew *et al.* 2001). Bonecchi und Mitarbeiter zeigten 1998, dass der Chemokinrezeptor CXCR3 im Vergleich vorwiegend auf Th1 Zellen exprimiert wird. Der Chemokinrezeptor CCR5 wird charakteristischerweise von Th1 Lymphozyten exprimiert, und kann daher als Marker verwendet werden (Loetscher *et al.* 1998). Besonders wichtig ist die Expression von Chemokinrezeptoren in Immunzellen, denn sie bedingen das Homing von diesen Zellen ins Gewebe.

2.1 Chemokine und Chemokinrezeptoren im Mausmodell für Abort

In dem Abortmausmodell CBA/J x DBA/2J konnten wir eine erhöhte Expression von CCR5 in Blutlymphozyten und in der Dezidua im Vergleich zu Kontrollmäusen (Zenclussen ML unpublizierte Daten) nachweisen. Darüber hinaus konnten wir erhöhte CCR5 mRNA Werte in der Dezidua von Abortmäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen (Zenclussen *et al.* 2003) feststellen. Mittels Real-Time RT-PCR in Plazenta- und Deziduaprobe von normalschwangeren und unter Abort leidenden Mäusen haben wir die Expression von mehreren Chemokinen und Chemokinrezeptoren (mRNA) untersucht (Th2-assoziierte Moleküle: TARC (CCL17), CCR10, Th1-assoziierte Moleküle: MIP1- α (CCL3), RANTES

(CCL5), γ -IP-10 (CXCL10), CCR5 und CXCR3). In dieser Studie konnten wir folgendes feststellen: Die mRNA Werte von den untersuchten Th2-assoziierten Chemokinen und Chemokinrezeptoren zeigten keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Abortmäusen. Im Gegensatz dazu war die Expression (mRNA) der meisten Th1-assoziierten Chemokine und Chemokinrezeptoren im Falle des Aborts erhöht. Viele von den getesteten Th1-assoziierten Molekülen erfüllten die Voraussagen des Th1/Th2 Paradigmas. Insbesondere hochreguliert waren CCR5 und RANTES in Deziduaprobe von Abortmäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen (unpublizierte Daten von Joachim Leber und Ana Zenclussen). Diese Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, dass Chemokine und Chemokinrezeptoren eine wichtige Rolle in der Abortpathologie spielen, was sie zu interessanten Kandidaten für neue therapeutische Ansätze macht (unpublizierte Daten von Joachim Leber und Ana Zenclussen).

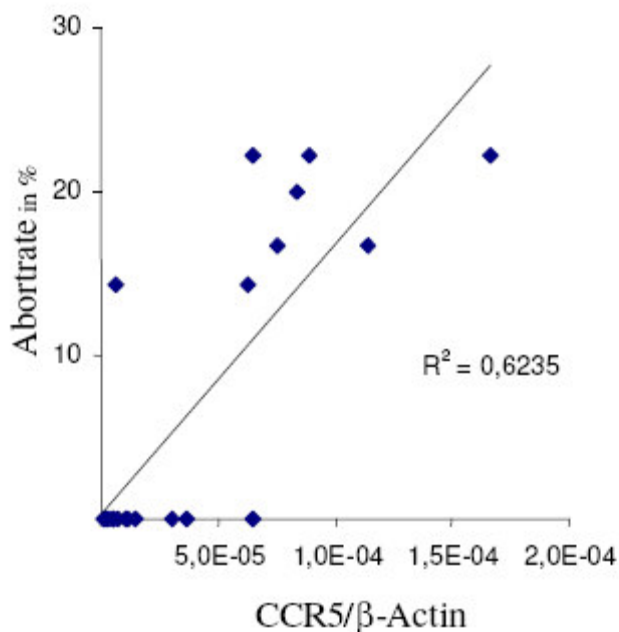


Abbildung 9: Positive Korrelation (p : 0.01) zwischen erhöhten Abortraten und hohen CCR5 mRNA Werten in CBA/J x BALB/c und CBA/J x DBA/2J Mäusen.

2.2 Chemokine und Chemokinrezeptoren in Patientinnen mit Fehlgeburt

In Humanstudien konnte gezeigt werden, dass das Chemokin TARC (CCL17), ein Ligand des

Chemokinrezeptors CCR4, von Deziduazellen produziert wird. Die so vermittelte Migration von CCR4⁺-T-Zellen in die Dezidua führt zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft (Tsuda *et al.* 2002). Es wurde auch postuliert, dass die Expression des proinflammatorischen Chemokins und Th1 Effektors MCP-3 (Ligand des Chemokinrezeptors CCR2) bei einer erfolgreichen Schwangerschaft herunterreguliert wird (Nautiyal *et al.* 2004). Wir konnten in Patientinnen mit Fehlgeburt einen größeren Anteil an CCR5⁺ Zellen im Blut und im Gewebe im Vergleich zu Frauen mit einer normal laufenden Schwangerschaft feststellen (Zenclussen *et al.* 2001, Sehmsdorf *et al.* 2004). Diese Studien haben gezeigt, dass der Chemokinrezeptor CCR5 eine wichtige Rolle bei der Einwanderung inflammatorischer Zellen spielt.

Table 4 Number of CD26⁺, CD3⁺, CD8⁺, CD56⁺ and CCR5⁺ cells/mm² in decidua parietalis (DP) and decidua basalis (DB) from normal pregnancies (NPs) and patients suffering from spontaneous abortion (SA)

	CD3 ⁺ (cells/mm ²)	CD8 ⁺ (cells/mm ²)	CD26 ⁺ (cells/mm ²)	CCR-5 ⁺ (cells/mm ²)	CD56 ⁺ (cells/mm ²)
DP in NP	24.9 ± 16.1	22.2 ± 10.5	27.7 ± 22.7	19.34 ± 1.97	229.0 ± 71.1
DB in NP	79.0 ± 68.3	35.8 ± 22.7	68.6 ± 30.3	18.10 ± 2.39	305.3 ± 68.4
DP in SA	37.1 ± 31.8	11.1 ± 3.8**†	41.1 ± 19.1	20.40 ± 4.26	376.3 ± 130.2**†
DB in SA	175.6 ± 69.6***†	99.5 ± 50.1***†	129.0 ± 47.3***†	28.18 ± 4.26*†	510.5 ± 129.7**†

The data are presented as mean ± S.D.

P < 0.05; *P < 0.001.

†DP in NP versus SA.

‡DB in NP versus SA.

Tabelle 1: Hohe Anzahl an CCR5⁺ Zellen in Deziduaeproben von Patientinnen mit Fehlgeburt im Vergleich zu normal schwangeren Frauen (aus Sehmsdorf *et al.* 2004)

2.3 Chemokine und Chemokinrezeptoren im Mausmodell für Prä-eklampsie

Mit Hilfe des Präeklampsie-Mausmodells haben wir zeigen können, dass der Transfer von Th1 Zellen zu einer erhöhten CCR5 Expression ausschließlich in trächtigen Mäusen führt. In der Dezidua haben wir ebenso eine erhöhte Anzahl an CCR5 Lymphozyten feststellen können (Zenclussen *et al.* 2004). Mit dem Transfer von CFSE⁺ gefärbten Th1 Zellen konnten wir bestätigen, dass CCR5 eine wichtige Rolle bei der Einwanderung Th1 inflammatorischer Zellen in die Dezidua spielt (Zenclussen *et al.* 2004).

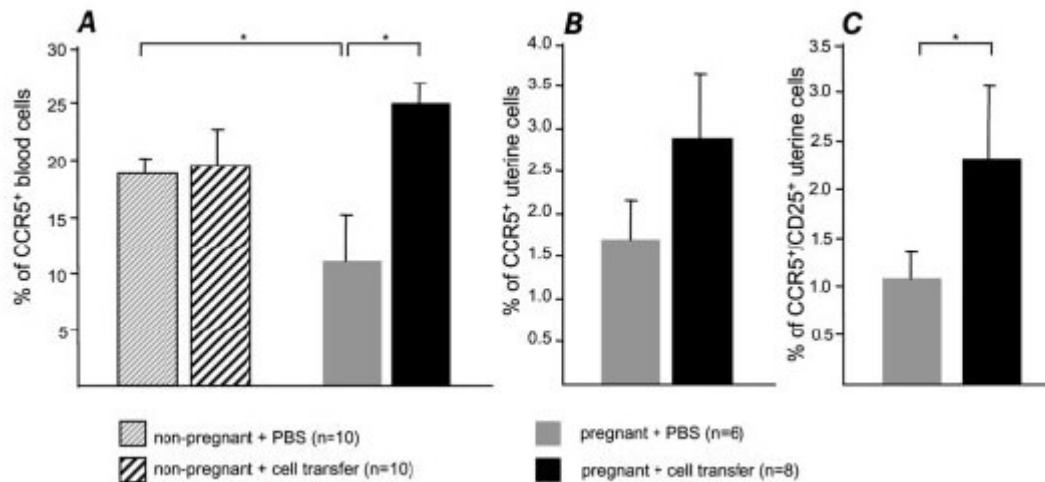


Abbildung 10: Erhöhte Anzahl an CCR5⁺ Zellen im Blut und in der Dezidua von Mäusen mit Präeklampsie ähnlichen Symptomen im Vergleich zu normal trächtigen Mäusen (aus Zenclussen *et al.* 2004)

2.4 Chemokine und Chemokinrezeptoren in Patientinnen mit Präeklampsie

Kürzlich haben wir die Expression von Chemokinen und Chemokinrezeptoren in Blutzellen von Patientinnen mit Präeklampsie im Vergleich zu normal schwangeren Patientinnen mittels Durchflußzytometrie gemessen. Wir konnten keine Unterschiede in der intrazellulären TARC Expression (Th2-assoziiertes Chemokin) zwischen beiden Gruppen feststellen. Die Expression von dem Th2-assoziierten Chemokinrezeptor CCR4 war ebenso vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Die Expression des Th1-assoziierten Chemokinrezeptors CCR5 war leicht erhöht (nicht signifikant) in Blutproben von Patientinnen mit Präeklampsie verglichen mit normalschwangeren Frauen (unpublizierte Daten von Paeschke und Zenclussen).

*Ausgewählte Publikation zum Thema „Chemokine und Chemokinrezeptoren
als Th1/Th2 Marker in der Schwangerschaft“*

Seite 53-60

1. Sehmsdorf US, **Zenclussen AC**, Arck P, Hertwig K, Joachim RA, Klapp B, Hildebrandt MO. Human miscarriage is associated with increased number of CD26 decidual lymphocytes. Scand J Immunol. 2004 59 (4): 400-407 (geteilte Erstautorenschaft).

Link: [doi:10.1111/j.0300-9475.2004.01406.x](https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01406.x)