

## 6 Zusammenfassung

Eine der charakteristischen Organmanifestationen des systemischen Lupus erythematoses ist die Lupusnephritis. Im Rahmen dieser Nephritis kommt es zu einer Infiltration von Leukozyten in das entzündete Nierengewebe. Die Rolle dieses vor allem aus T-Lymphozyten bestehenden Infiltrates bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Nierenentzündung ist unklar.

Die renalen T-Zellen wurden aus den Nieren von SLE Modellmäusen isoliert und phänotypisch charakterisiert. In der vorliegenden Arbeit findet sich erstmals eine zusammenhängende durchflusszytometrische Analyse der in die Nieren infiltrierenden T-Zellen hinsichtlich grundlegender T-Zell Charakteristika wie Aktivierungszustand, Naive- oder Memory/Effektor-Phänotyp, Proliferationsaktivität im Gewebe und Zuordnung zum Th1/Th2 Typ. Über die Funktion der renalen T-Zellen bei der Lupusnephritis gibt es kaum Daten, über ihre Antigenreaktivität ist nichts bekannt. Die von uns aus den Nieren isolierten T-Zellen wurden funktionell in Hinblick auf ihre Reaktivität mit dem SmD1<sub>(83-119)</sub> SLE-Autoantigen untersucht.

Bei der Mehrheit der aus den Nieren von BWF1 isolierten Leukozyten handelte es sich um CD4<sup>+</sup> T-Zellen. Die CD4<sup>+</sup> T-Helferzellen zeigten einen aktivierten Phänotyp gemessen an der CD69-Expression, mit deutlich kleinerer Anzahl CD25 positiver T-Zellen und lediglich geringer Proliferationsaktivität gemessen an CD71 und dem Anteil blastischer Zellen. Es fand sich kein Verlust des costimulatorischen Moleküls CD28. 55-60% der renalen CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten waren Memory/Effektor-T-Zellen, 40-45% der Zellen zeigten den Phänotyp von naiven T-Zellen. Im Nierengewebe überwogen T-Zellen vom Th1 Typ, die nach Stimulation proinflammatorische Zytokine wie IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  produzieren. Nur wenige T-Zellen produzierten das Th2 Zytokin IL-4, IL-10 produzierende T-Zellen konnten in gewissem Ausmaß ebenfalls unter den die Nieren infiltrierenden T-Zellen nachgewiesen werden.

Mit ZytokinELISPOT, Anti-dsDNA-ELISPOT und ELISA wurde untersucht, ob die renalen T-Zellen auf ihnen präsentierte SmD1<sub>(83-119)</sub> Peptid reagieren. Es fand sich keine Reaktivität der T-Zellen auf das Autoantigen. Bei den parallel untersuchten T-Zellen aus der Milz der nephritischen BWF1-Mäuse konnte ebenfalls keine Reaktivität auf SmD1<sub>(83-119)</sub> nachgewiesen werden. Infolgedessen wurde die Reaktivität auf das SmD1<sub>(83-119)</sub> Antigen im MRL/lpr-SLE-Mausmodell untersucht. Es gelang erstmals die Reaktivität von Milzzellen von MRL/lpr-Mäusen auf das SmD1<sub>(83-119)</sub> Peptid *in vitro* nachzuweisen: Die T-Lymphozyten stimulierten SmD1<sub>(83-119)</sub>-abhängig B-Zellen zur Autoantikörperproduktion. Bei den renalen T-Zellen konnte keine Reaktivität auf SmD1<sub>(83-119)</sub> nachgewiesen werden. Die *ex vivo* isolierten renalen T-Lymphozyten reagierten also nicht auf das SmD1<sub>(83-119)</sub> Antigen.

In Zukunft sollte mit Zelltransferexperimenten untersucht werden, welche Zellen in die entzündeten Nieren einwandern und dort verbleiben. Die Frage der Antigenreaktivität der T-Zellen und ihrer lokalen Wechselwirkung mit anderen Zellen sollte weiterhin adressiert werden. Nähere Einsicht in die lokale Nephritispathogenese werden neue Therapiemöglichkeiten des SLE hoffentlich in greifbare Nähe rücken lassen.