

5. Zusammenfassung

Die Rezirkulation und gezielte Migration von Immunzellen in inflammatorisches Gewebe ist Voraussetzung für eine spezifische Immunantwort. Dabei kommt Effektorzellen vom Th1- und Th2-Typ mit ihrer jeweiligen Zytokin-Produktion eine Schlüsselrolle zu, in der neben der direkten Aktivierung und Differenzierung am Ort der Entzündung die selektive Rekrutierung von Th1/Th2-Zellen einen möglichen Regulationsmechanismus darstellt, der durch spezifische Expressionsmuster von Adhäsionsmolekülen und Chemokinrezeptoren erfolgt. Ziel dieser Arbeit war es, die Reaktivität von Th1/Th2-Zellen auf Chemokine sowie die Chemokinrezeptor-Expression dieser Zellen näher zu charakterisieren.

Dazu wurde die Migration *in vitro* generierter Th1- und Th2-Zellen auf verschiedene Chemokine in einem Chemotaxis-Assay untersucht. Hier zeigte sich, daß Th1- aber nicht Th2-Zellen selektiv chemotaktisch auf inflammatorische Chemokine wie MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES und in geringerem Maß JE/MCP-1, IP-10 und MIG reagierten. Zusätzlich zeigten beide T-Zell-Subpopulationen eine deutliche chemotaktische Aktivität auf das ubiquitär exprimierte SDF-1, wobei Th2-Zellen stärker als Th1-Zellen migrierten. Diese Ergebnisse waren die ersten, die Unterschiede in der Chemotaxis von murinen Effektorzellen vom Th1- und Th2-Typ auf Chemokine zeigen konnten (Siveke und Hamann, 1998) und ähneln den mit humanen Zellen durchgeführten Studien.

Desweiteren wurde die Expression der bis zu diesem Zeitpunkt charakterisierten Chemokinrezeptoren untersucht, wobei zum Nachweis der Rezeptoren eine RT-PCR etabliert wurde. Passend zu den Chemotaxis-Ergebnissen zeigte sich eine präferentielle Expression von CCR-5, dem einzigen Rezeptor, der sowohl MIP-1 α , MIP-1 β und RANTES bindet, auf Th1-Zellen, während CXCR-4 stärker auf Th2-Zellen exprimiert war. CXCR-3, der Rezeptor für IP-10 und MIG, zeigte eine uneinheitliche Expression. Untersuchungen der Chemokinrezeptorexpression auf unstimulierten CD4⁺ T-Zellen identifizierte CXCR-4 auf diesen Zellen.

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit die basale Migration von naiven CD4⁺ T-Zellen sowie von aktivierten und ruhenden Effektorzellen vom Th1- und Th2-Typ verglichen. Hierbei zeigte sich, daß ruhende Effektorzellen, und hier Th2-Zellen, den migratorisch aktivsten Zelltyp darstellten, wobei die Bedeutung dieser Ergebnisse und mögliche Funktion derzeit

noch unklar ist und weitere, die Migrationseigenschaften der Zellen beeinflussende, Faktoren noch zu identifizieren sind.

In dieser Arbeit konnten Unterschiede in der Chemokin-induzierten Chemotaxis und der Expression von Chemokinrezeptoren zwischen Th1- und Th2-Effektorzellen gezeigt werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Expression von Chemokinen und Chemokinrezeptoren zur gezielten Rekrutierung und Akkumulierung dieser Zellen beiträgt und damit den Charakter der Immunantwort beeinflusst. Obwohl noch viele Unklarheiten etwa bezüglich der Expressionsstabilität und des Einflusses von Zytokinen auf die Chemokinrezeptorexpression bestehen, eröffnet ein besseres Verständnis dieser Regulationsmechanismen vielversprechende Möglichkeiten zur Entwicklung therapeutischer Prinzipien, die selektiv modulierend in das Immunsystem eingreifen können.