

## Zusammenfassung

Die Positionierung Antigen-erfahrener T-Zellen in sekundären lymphatischen Organen und am Ort der Entzündung ist eine grundlegende Voraussetzung für die Ausführung adaptiver Immunantworten. Sie wird von Interaktionen zwischen Chemokinen und Chemokinrezeptoren der T-Zellen eingeleitet.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung des kostimulatorischen Moleküls CD152 auf die Migrationsfähigkeit inflammatorischer T<sub>H</sub>1-Zellen untersucht. Primäre CD4<sup>+</sup> T-Zellen wurden zu T<sub>H</sub>1-Zellen differenziert und die Migration wurde *in vitro* in Transwellssystemen untersucht. Die genetische CD152-Defizienz (CD152<sup>-/-</sup>) reduzierte sowohl bei polyklonaler Aktivierung der T-Zellrezeptoren (TZR) als auch bei Antigen-spezifischer Stimulation TZR-transgener CD152-defizienter CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1-Zellen die chemotaktischen Fähigkeiten von T<sub>H</sub>1-Zellen zu den homöostatischen Chemokinen CCL19 und CXCL12 und zu dem entzündungsassoziierten Chemokin CCL4. Die serologische Inaktivierung von CD152-Signalen durch spezifische Fab-Fragmente bestätigte diese Ergebnisse und zeigte, dass die Oberflächenexpression von CD152 notwendig ist. Definierte CD152-Signale durch die Stimulation voraktivierter T<sub>H</sub>1-Zellen mit Antikörper-beschichteten Mikropartikeln und die Rekonstitution von CD152-Molekülen in CD152-defizienten Zellen durch retrovirale Transduktion von CD152-cDNA konnten auch in aktivierten CD4<sup>+</sup> T-Zellen die gerichtete Chemokin-induzierte Migration verstärken. Die Erhöhung der CD152-Expression durch die starke Aktivierung TZR-transgener CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1-Zellen mit hoher Antigenexposition sowie durch die Präsentation des Antigens von Dendritischen Zellen korrelierte mit gesteigerten chemotaktischen Eigenschaften von T<sub>H</sub>1-Zellen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Expression der Chemokinrezeptoren nicht grundsätzlich mit der funktionellen Migration übereinstimmt. Die Oberflächenexpression von CCR7 und CCR5, nicht jedoch die von CXCR4, wird durch CD152-Signale erhöht. Analysen der Signaltransduktion des Chemokinrezeptors CCR5 ergaben eine Regulierung wichtiger Signalwege unter CD152-Ligation. Wie erwartet erfolgte die Migration der T<sub>H</sub>1-Zellen über G $\alpha$ i-Protein-abhängige Prozesse. G-Proteingekoppelte Kinase-2, die die Desensibilisierung der Chemokinrezeptoren einleitet, war in CD152-kompetenten T<sub>H</sub>1-Zellen verstärkt inaktiviert. Ausschließlich in Anwesenheit von CD152-Signalen erfolgte die PI3'K-abhängige Akt-Aktivierung nach CCL4-induzierten Chemokinrezeptorsignalen.

Die Migration radioaktiv markierter T<sub>H</sub>1-Zellen nach adoptivem Transfer bestätigte die Bedeutung von CD152-Signalen für die Lokalisierung der Zellen *in vivo*. CD152-kompetente T<sub>H</sub>1-Zellen migrierten vermehrt in Lymphknoten, im Entzündungsmodell der DTH (*delayed type hypersensitivity*) auch in entzündetes Gewebe.

Die Ergebnisse zeigen, dass CD152-Signale nicht nur inhibitorische Wirkung auf T-Zellfunktionen ausüben. Die neu entdeckte Funktion des CD152-Moleküls, Signale für die korrekte Positionierung von T-Zellen in einer Entzündung zu geben, ergänzt die Bedeutung von CD152-Signalen bei der Kontrolle peripherer Immunantworten. CD152-Signale könnten zum Ziel therapeutischer Ansätze werden, um zelluläre Zusammensetzungen an Entzündungsherden zu verändern.