

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), bei der die Markscheiden der Nervenfasern durch autoreaktive T Zellen zerstört werden. Neben der Epilepsie ist die MS die zweithäufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener deren Immunpathogenese bis heute nicht vollständig verstanden ist. Die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) ist ein gut etabliertes Tiermodell für MS und ermöglicht die Analyse verschiedener beteiligter Immunzellen in MS. Ziel dieser Arbeit war es die Funktion einzelner Antigenpräsentierender Zellen (APCs) bei der Induktion von EAE, sowie bei der Entstehung von T Zell Toleranz zu untersuchen. Hierfür wurde ein vor Beginn dieser Arbeit in unserem Labor generiertes neues Mausmodell (IiMOG) verwendet, welches die spezifische Präsentation eines immunogenen Selbst-Peptids des Myelin Oligodendrozyten Proteins (MOGp35-55) auf MHC Klasse II (MHCII) Molekülen von B Zellen, Makrophagen oder dendritischen Zellen (DCs) ermöglicht. Für DCs wurde bereits eine von deren Reifestatus abhängige Rolle sowohl in der Toleranz, als auch in der Immunität beschrieben, für B Zellen hingegen wurde dies bisher weniger eingehend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die spezifische Präsentation von MOGp35-55 auf B Zellen zu Toleranz gegenüber EAE führt. Übereinstimmend damit wurde anhand von Transferexperimenten gezeigt, dass MOG-spezifische T Zellen sowohl durch naive, als auch durch aktivierte MOG-präsentierende B Zellen tolerisiert werden. Diese T Zellen exprimieren keine klassischen Aktivierungsmarker wie z.B. CD69 oder CD44, zeigen aber eine Hochregulierung der koinhibitorischen Moleküle CTLA-4, PD-1, BTLA und CD5, welche in der T Zell Toleranz sowie in der negativen Regulation von T Zellen involviert sind. Durch B Zellen tolerisierte T Zellen zeigen nur eine geringe Proliferation, erscheinen dysfunktional und werden sensitiv gegenüber Apoptose durch den sogenannten 'Activation-induced cell death' (AICD). Nach Blockierung von CTLA-4, nicht aber von PD-1 oder CD5, nimmt die Proliferation der tolerisierten T Zellen geringfügig zu.

Die induzierbare Präsentation von MOGp35-55 durch unreife, ruhende DCs führt ebenfalls zu Toleranz gegenüber EAE. Im Gegensatz zu B Zellen induzieren MOG-präsentierende DCs in Transferexperimenten die Proliferation und Aktivierung von MOG-spezifischen T Zellen. Während für DCs bereits gezeigt wurde, dass sie die Differenzierung zu adaptiven regulatorischen T Zellen (Tregs) induzieren können, konnte den durch B Zellen tolerisierten T Zellen trotz einer Hochregulierung des inhibitorischen Zytokins TGF- β bzw. einer Runterregulierung dessen Inhibitors Smad7 *in vitro* keine supprimierenden Eigenschaften nachgewiesen werden. Allerdings konnte mittels B Zell-defizienter Mäuse eine Rolle der B Zellen in der Homeostase von Tregs beschrieben werden. Desweiteren zeigen Tregs eine höhere Sensitivität gegenüber Apoptose als konventionelle CD4⁺ T Zellen.