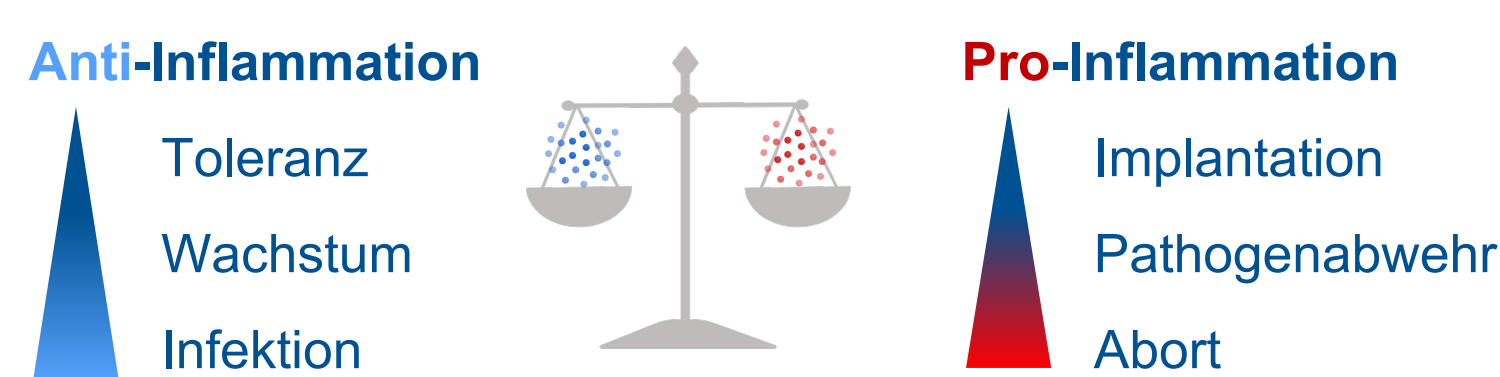


Der Einfluss der PD-L1-Expression von Trophoblastzellen auf die Leukozytenfunktion

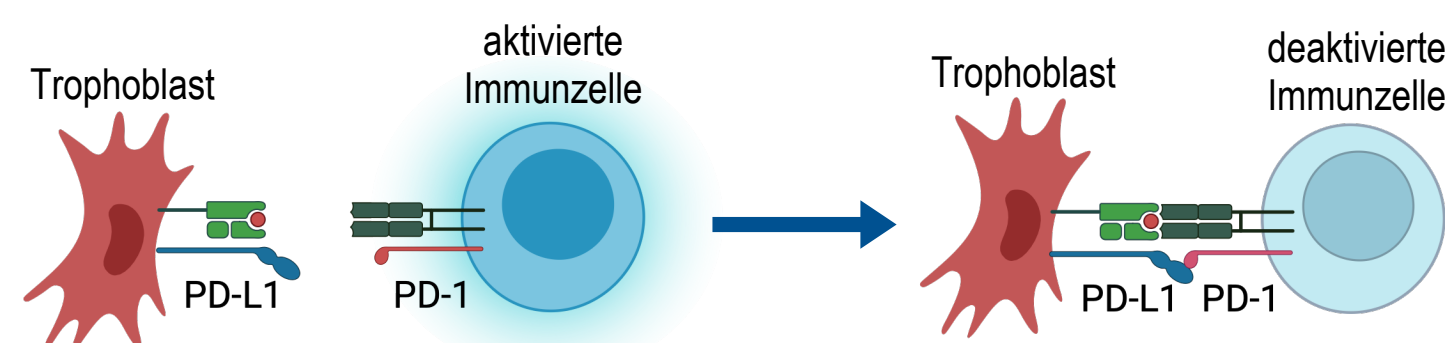
Jank JJR, Wein H, Ehrhardt J, Zygmunt M, Muzzio DO

Einleitung

Die Schwangerschaft stellt eine erhebliche Herausforderung an die Anpassungsfähigkeit des mütterlichen Immunsystems dar. Früher nahm man an, die Immunfunktion müsse statisch unterdrückt werden, um eine Abstoßung des semiallogenen Fötus zu verhindern. Mittlerweile weiß man, dass eine gesunde Schwangerschaft durch eine streng regulierte Dynamik zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren gekennzeichnet ist.



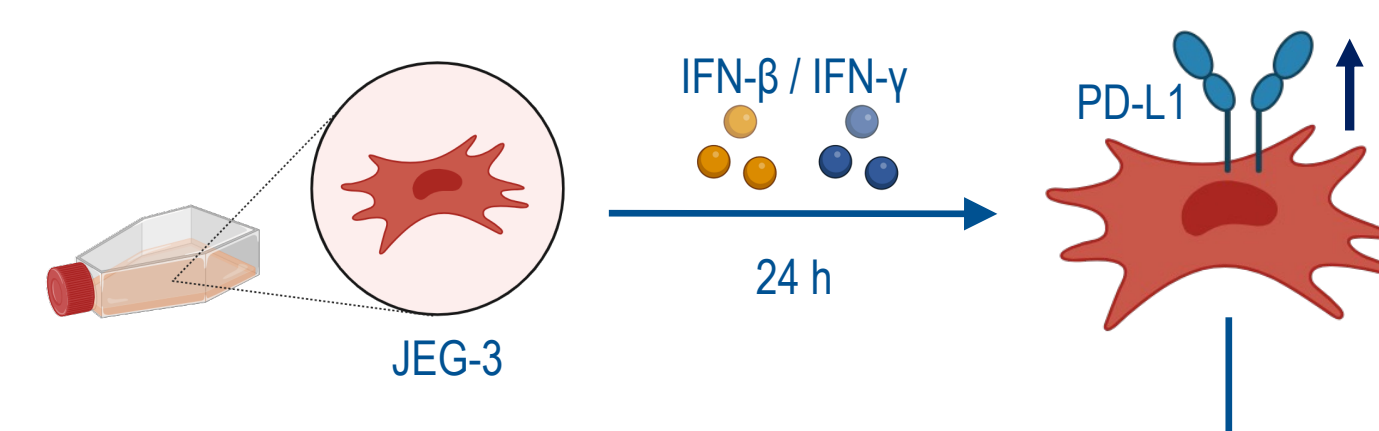
Dabei nutzen Trophoblasten ähnliche Mechanismen wie Krebszellen, um das Immunsystem zu modulieren. Das Protein *programmed cell death ligand-1* (PD-L1) kann in hoher Dichte auf menschlichem Plazentagewebe nachgewiesen werden. PD-L1 bindet an seinen Rezeptor *programmed cell death protein-1* (PD-1), welcher v.a. auf aktivierten T-Zellen, B-Zellen und Monozyten exprimiert wird. Durch den PD-1/PD-L1-Pathway werden die Immunzellen deaktiviert.



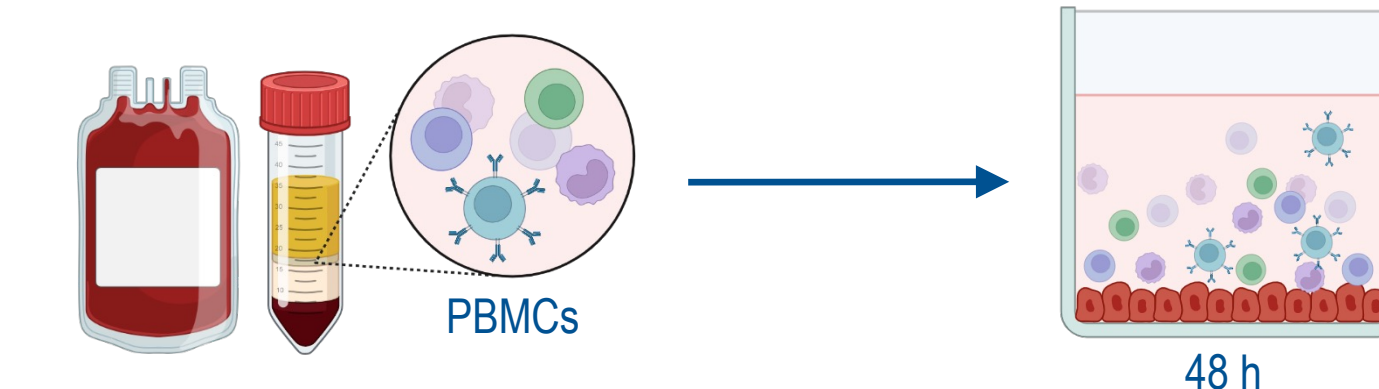
Mit diesem Projekt möchten wir zu einem besseren Verständnis zur Rolle von PD-L1 bzw. des löslichen sPD-L1 in der Aufrechterhaltung der Immunbalance während der Schwangerschaft beitragen.

Methoden

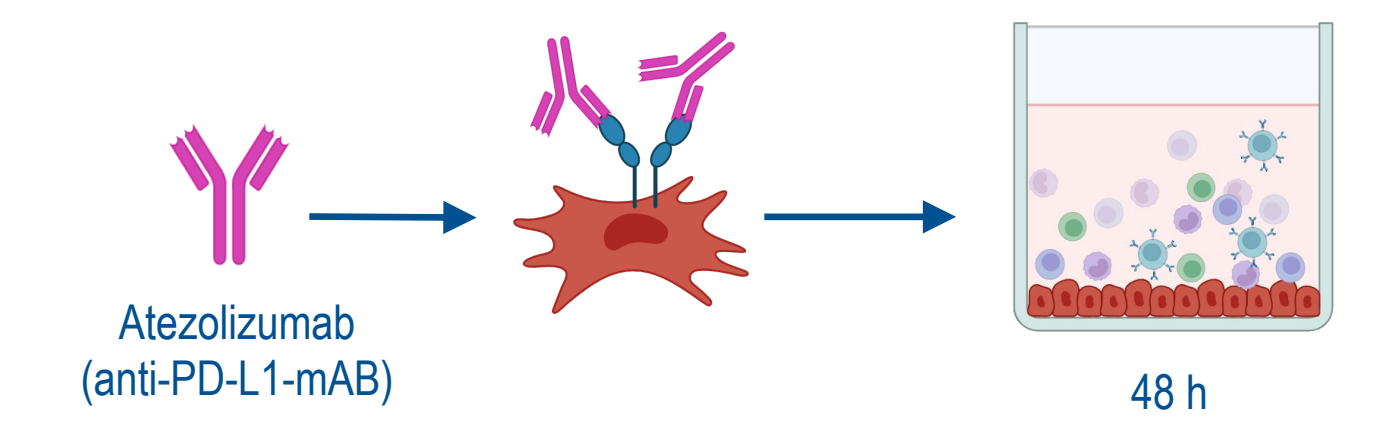
1) PD-L1-Induktion in Trophoblasten



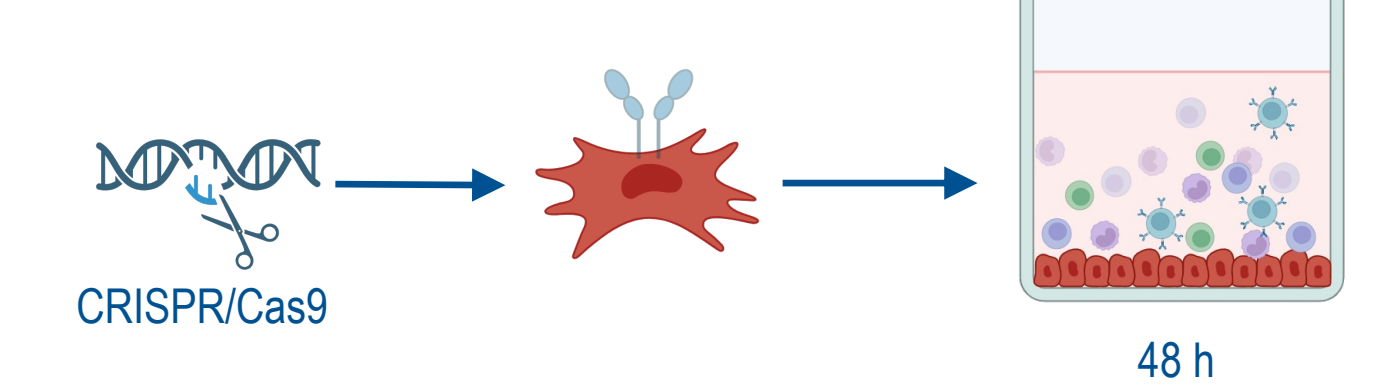
2) Co-Kultur: Trophoblasten + PBMCs



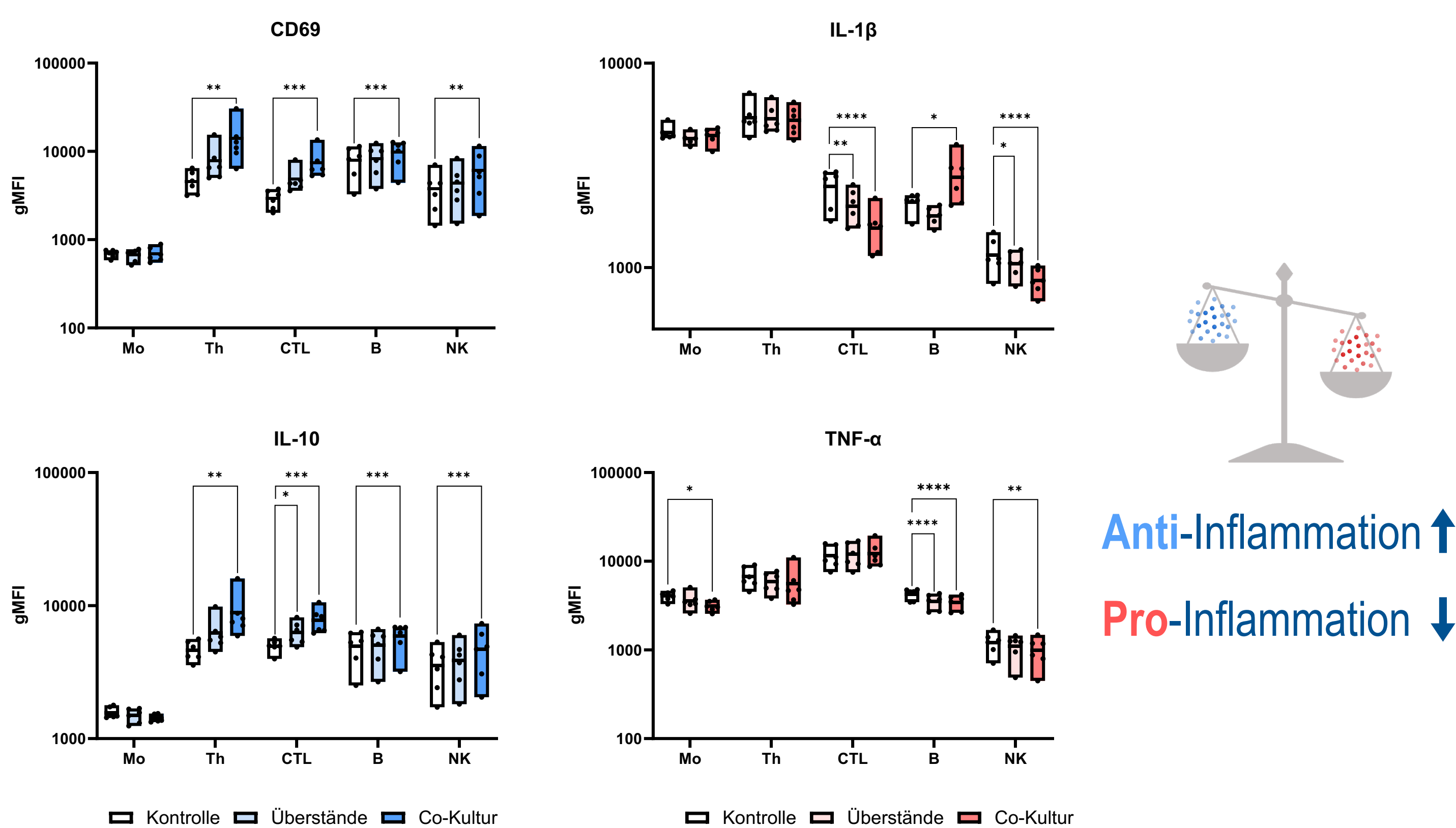
3) PD-L1 Neutralisation mit Atezolizumab



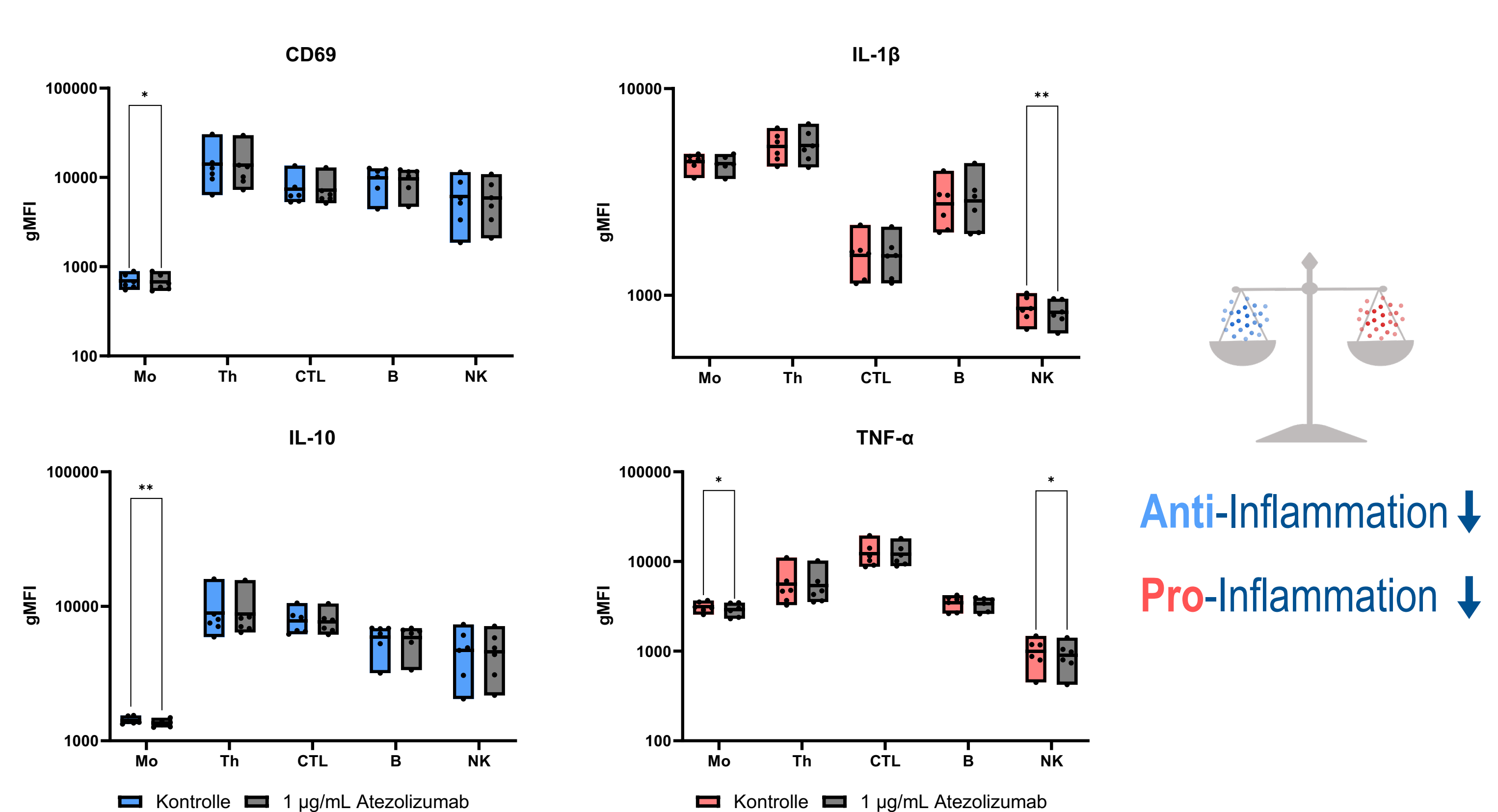
4) CD274-K.O. mit CRISPR/Cas9



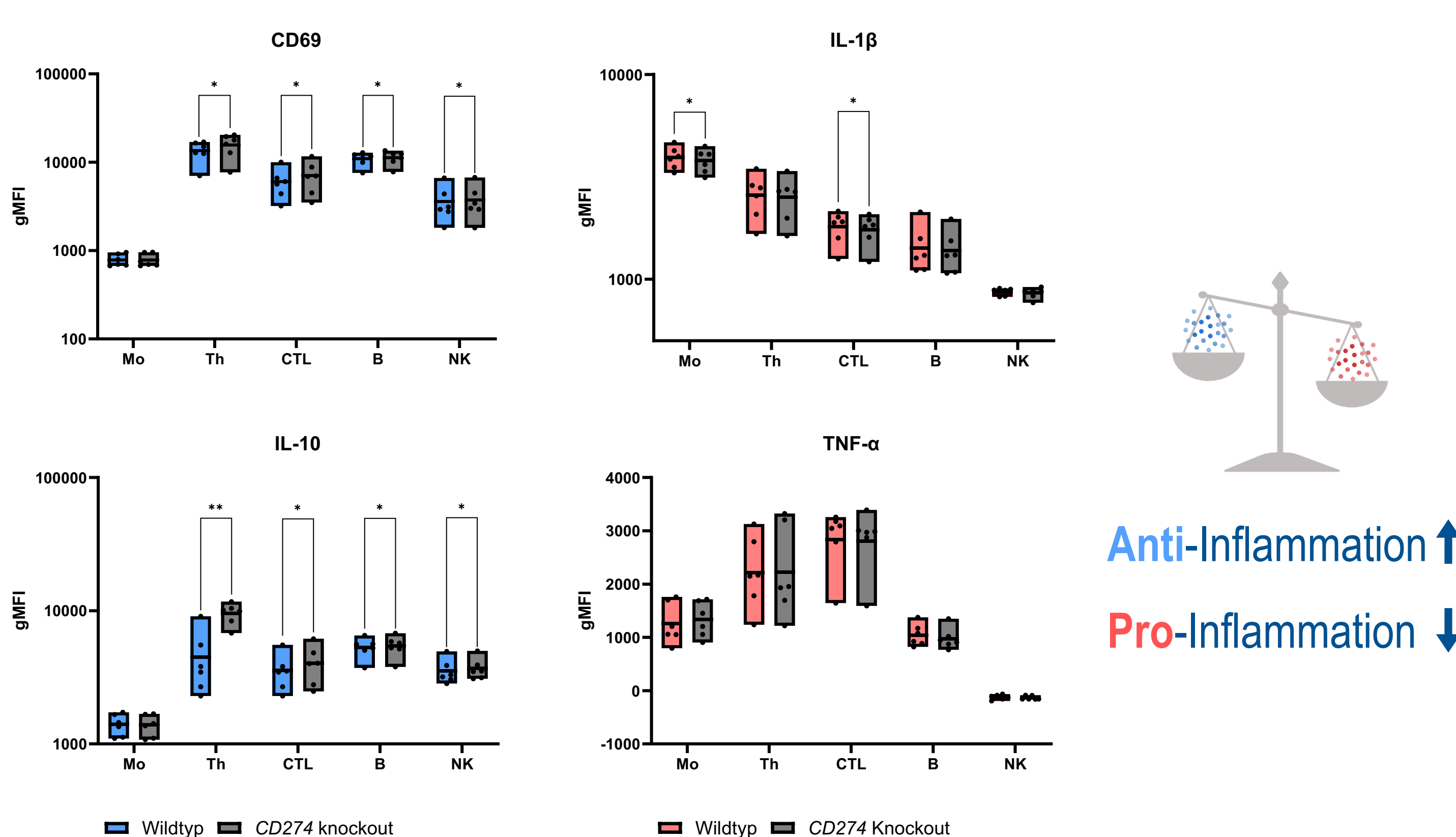
1) Co-Kultur mit JEG-3



2) Neutralisation mit Atezolizumab



3) CD274-K.O. mit CRISPR/Cas9

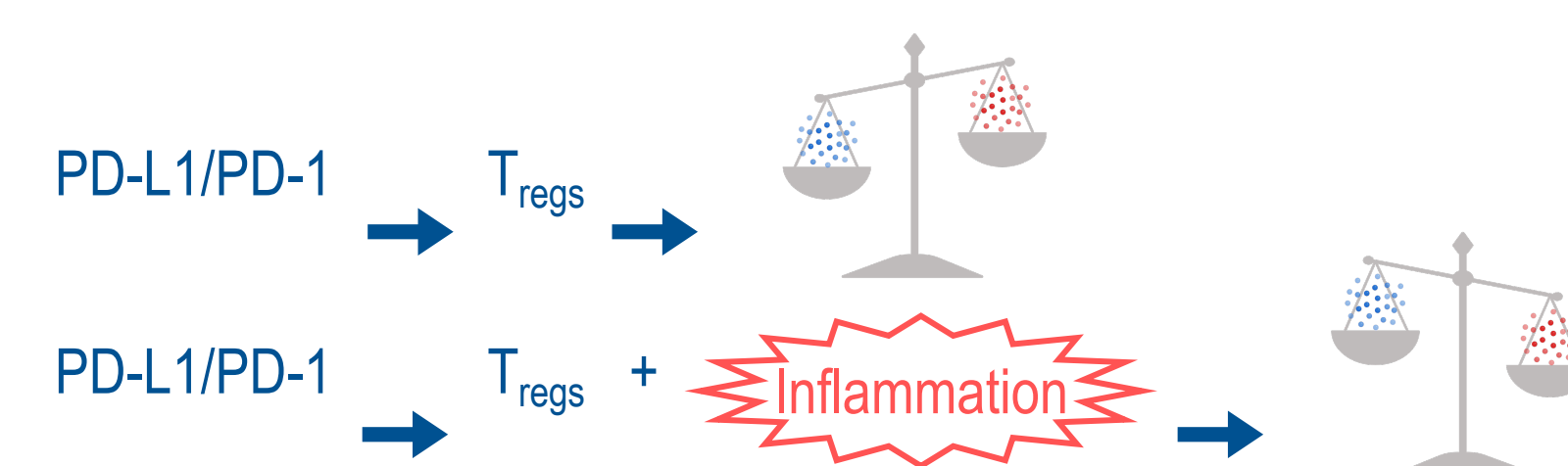


Fazit

Das immunomodulatorische Potential der Trophoblastenzellen ließ sich mit unserem Modell effektiv demonstrieren. Im Vergleich zu anderen toleranzfördernden Faktoren fiel der Einfluss von PD-L1 und sPD-L1 in unseren Experimenten jedoch vergleichsweise gering aus.

Der hemmende Effekt des PD-1/PD-L1 pathways auf die Aktivierung und Proliferation von Immunzellen ist in der Literatur ausführlich beschrieben. In unseren Experimenten zeigte sich jedoch gegenteilige Effekte, welche über verschiedene Immunzellpopulationen hinweg konstant auftraten und sich in unterschiedlichen Kulturbedingungen reproduzieren ließen. Es ist bekannt, dass PD-L1 die Differenzierung zu regulatorischen T-Zellen (T_{regs}) anregt. T_{regs} fördern i.d.R. die Immuntoleranz, aber unter stark inflammatorischen Bedingungen wie in unseren Versuchen können sie selbst pro-inflammatorisch wirken,

Daraus ergibt sich eine **neue Hypothese**:



Weitere Forschung ist notwendig, um diese Hypothese zu überprüfen und die komplexe Rolle der PD-L1/PD-1-Achse im Kontext der Reproduktionsmedizin zu verstehen.

Created in BioRender.com bbr

Promotionsbörse - Tag der Wissenschaft der Medizin

Universitätsmedizin Greifswald
Direktor der Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Marek Zygmunt

Universitätsmedizin Greifswald
Forschungslabor Frauenheilkunde

PD Dr. Damián O. Muzzio
Telefon: 03834 86 6879
E-Mail: damian.muzzio@med.uni-greifswald.de

Universitätsmedizin Greifswald
Forschungslabor Frauenheilkunde

Jessica Jank
Telefon: 03834 86 6854
E-Mail: s-jejank@uni-greifswald.de