

Uwe Scheuermann
Dr. med.

Einfluss der Tumornekrosefaktoren BAFF und APRIL auf die T-Zell-unabhängige Aktivierung humaner peripherer B-Lymphozyten

Geboren am 04.06.1982 in Sinsheim
Staatsexamen am 19.06.2009 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Infektiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. K. Heeg

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht die wichtige Funktion der TNF-Liganden BAFF und APRIL auf die T-Zell-unabhängige B-Zellaktivierung im menschlichen Immunsystem und deren Rolle als kostimulatorische Moleküle in der angeborenen Immunantwort.

Es konnte gezeigt, dass die TNF-R Liganden BAFF und APRIL, sowie CD40L zusammen mit TLR7 und -9 auf die Aktivierung humaner B Zellen synergistisch wirken. Die synergistische Aktivität von CpG-DNA und den TNF-R-Liganden ist ein nahe liegender physiologischer Zustand. An Infektionsherden erfolgt nach der Erkennung von mikrobiellen Produkten die Produktion von BAFF, APRIL und CD40L z.B. über myeloiden Zellen wie DCs oder aktivierte T-Zellen. Auf diesen Weg kann somit die frühe Immunantwort gegen eindringende Pathogene geboostet werden. Unterstützend wird nach CpG-Aktivierung die BAFF-Bindungskapazität erhöht und die verschiedenen TNF-Rezeptoren auf der Zelloberfläche in einem positive feedback-loop hochreguliert.

Die meisten der bisher veröffentlichten Studien zur Funktion von BAFF und APRIL wurden im Tiermodell vorgenommen. Diese Ergebnisse sind nicht immer auf das menschliche Immunsystem übertragbar. Zentraler Aspekt der vorliegenden Arbeit war es daher das humane Immunsystem direkt zu untersuchen und zu verstehen.

Die Untersuchungen ergaben im Detail folgende Ergebnisse:

- - Der TNF-R Ligand BAFF wirkt synergistisch mit TLR9 Stimulation auf die Proliferation von humanen peripheren B-Zellen. BAFF verbessert dabei das Überleben von B-Zellen unabhängig von der TLR-Ligation.
- - Rekombinantes APRIL unterstützt die CpG ODN induzierte Plasmazelldifferenzierung. Der Synergismus von APRIL und CpG-Motifen, zeigt dabei neue Wege in der Therapie von Autoimmunerkrankungen und B-Zell assoziierter Neoplasien auf.
- - In allen durchgeführten Experimenten war das stimulatorische Potential von CD40L stärker, als das von BAFF und APRIL. Dies wird durch dessen Fähigkeit den Btk/PI3K-unabhängigen Stoffwechselweg zu

induzieren, Typ I Interferon-Signalwege zu stimulieren, sowie autokrines BAFF und APRIL zu produzieren, unterstrichen.

- - Durch Inhibition der Adaptermoleküle Bruton's Tyrosinkinase (Btk) und PI3K, sowie Calcineurin-Hemmung ist die Interleukin-10 Produktion von humanen B-Lymphozyten selektiv zu unterdrücken. Die Interleukin-6 und -12p40 Sekretion CD40 kostimulierter B-Zellen bleibt unbeeinflusst.
- - Die Gesamtpopulation peripherer B-Lymphozyten exprimiert TACI, BCMA und BAFF-R. TLR9-Stimulation erhöht im Zuge der Plasmazelldifferenzierung und Zellreifung die BCMA Expression. Die Expression der BAFF-R mRNA wird hingegen herunterreguliert.
- - BAFF in Kombination mit TLR9 Ligand CpG ODN oder TLR7 Ligand R848 erhöht signifikant die Bildung von IgM, IgG und IgA. CD27+ B-Zellen (B-Gedächtniszellen) zeigen sich dabei besonders reponsiv auf die TLR-Liganden und die Kostimulation mittels BAFF.
- - Die TLR7/9 induzierte Interleukin-12p40 Produktion durch B-Zellen ist abhängig von der CD40 Kostimulation. BAFF kann CD40L in diesem Kontext nur insuffizient ersetzen.
- - Im Gegensatz zur TLR7 induzierten Interleukin-10 und -6 Produktion zeigte sich die TLR7 induzierte IL-12p40 Produktion in B-Zellisolaten unabhängig von exogem zugeführtem IFN-alpha. Und IFN alpha/beta-Rezeptorblockade hemmte die TLR7/CD40 induzierte IL-12p40 Bildung.