

Eva-Marie Fehr
Dr. med.

Die Interaktion von apoptotischen Mikropartikeln und myeloiden dendritischen Zellen und deren Rolle in der Pathogenese des Systemischen Lupus erythematoses

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen nukleäre Moleküle charakterisierte systemische Autoimmunerkrankung mit bislang ungeklärter Krankheitsentstehung. Apoptotische Zellreste, welche beim SLE aufgrund einer erhöhten Apoptoserate mit zugleich verminderter Abräumung des apoptotischen Materials durch professionelle Phagozyten vermehrt anfallen, stellen eine mögliche Quelle von Autoantigenen dar. Myeloide dendritische Zellen (mDC), die als professionell antigenpräsentierende Zellen (APC) Antigene aufnehmen, prozessieren, an T Zellen präsentieren und eine spezifische Immunantwort mit Antikörperbildung auslösen können, bilden bei der Aufnahme von apoptotischen Zellen einen tolerogenen Phänotyp mit Induktion von T Zell Anergie und Expansion regulatorischer T Zellen aus. Beim SLE hingegen scheint die Induktion der peripheren Toleranz durch DC nach Phagozytose von überschüssigem apoptotischen Material auszubleiben. Membranschlossene Mikropartikel (MMP), die von der Zelloberfläche apoptotischer Zellen abgeschieden werden, enthalten ebenfalls jene Kernproteine, gegen die beim SLE Autoantikörper gebildet werden. Im Blickpunkt der vorliegenden Arbeit stand daher die Interaktion von humanen apoptotischen MMP und aus Monozyten differenzierten mDC. Dazu wurden die apoptotischen MMP und die mDC in vitro koinkubiert und auf Änderungen des Phänotyps und der Funktion der mDC infolge dieser Koinkubation untersucht. Es wurde die Expression der mDC Oberflächenmarker, die mDC Zytokinsekretion und die T Zell Stimulationskapazität der mDC nach Koinkubation mit apoptotischen MMP analysiert. Dabei zeigte sich, dass die Phagozytose von apoptotischen MMP zu einer vermehrten Expression der kostimulatorischen Oberflächenmarker CD80, CD83, CD86 und CD274 führte. Es erfolgte jedoch keine klassische Ausreifung der mDC, da der direkte Kontakt der mDC mit den apoptotischen MMP zu einer raschen und dauerhaften Internalisierung des MHCII Moleküls HLA-DR führte. Zudem wiesen die mDC nach Koinkubation mit apoptotischen MMP eine erhöhte Expression von Phosphatidylserin vereinbar mit einer Apoptoseinduktion der mDC auf. Des Weiteren kam es zu einer signifikanten Zunahme der TNF α und IL-8 Sekretion der mDC nach Stimulation mit den apoptotischen MMP. Hinsichtlich der CD4⁺ T Zellstimulationskapazität der mDC konnten keine Veränderungen im Vergleich zu unstimulierten mDC festgestellt werden. Die Versuche wurden teilweise auch mit Zellen aus Blutproben von Patienten mit einem diagnostizierten SLE durchgeführt. Dabei zeigte sich im Vergleich zu den Ergebnissen aus Versuchen mit Zellen von gesunden Blutspendern, dass die Herunterregulation von HLA-DR nach Stimulation der mDC mit apoptotischen MMP teilweise ausblieb, was offenbar auf Veränderungen der apoptotischen MMP beim SLE beruht. Des Weiteren zeichneten sich die aus Monozyten von SLE Spendern differenzierten mDC durch eine signifikant erhöhte konstitutive Sekretion von IL-8 aus, die mit der Krankheitsaktivität korrelierte. Eine Zunahme der IL-8 Sekretion nach Stimulation der mDC mit apoptotischen MMP blieb jedoch aus. Hinsichtlich der Stimulation von CD4⁺ T Zellen ließen sich keinerlei Unterschiede zwischen den Zellen der gesunden Blutspender und der SLE Patienten nachweisen. Die Induktion einer nur partiellen Ausreifung der mDC weist auf einen immunregulativen Effekt der

apoptotischen MMP durch Hemmung der Autoantigenpräsentation über MHCII hin. Dieser immunregulative Effekt der apoptotischen MMP scheint beim SLE jedoch gestört zu sein und stellt daher einen möglichen Ansatzpunkt bei der Suche nach neuen Therapiestrategien dar.