Thomas Döbel
Dr. sc. hum.

Fcγ-Rezeptor-abhängige funktionelle Spezialisierung dendritischer Zellen des Menschen

Promotionsfach: Dermatologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Knut Schäkel

Fcγ-Rezeptoren (FcγRs) sind Rezeptoren für monomeres IgG und IgG-Immunkomplexe, die ein bedeutendes Rezeptorsystem für die Regulation der Immunantwort bilden. Die „klassischen" FcγRs des Menschen werden durch die Immunkomplexrezeptoren CD16 und CD32 sowie den Rezeptor für monomeres IgG CD64 gebildet. 6-sulfo LacNAc dendritische Zellen (slanDCs) sind inflammatorische DCs des Menschen mit einer herausragenden Fähigkeit zur Produktion proinflammatorischer Mediatoren wie IL 12, TNF α und IL 1β. Sie zirkulieren als immature DCs im Blut und finden sich als mature DCs im entzündlichen Infiltrat verschiedener Krankheiten wie Psoriasis, Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis. Im Vergleich zu CD1c+ DCs und pDCs, die den Immunkomplexrezeptor CD32 exprimieren, zeigen slanDCs eine Koexpression der beiden Immunkomplexrezeptoren CD16 und CD32. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war eine Charakterisierung funktioneller Konsequenzen der Koexpression von CD16 und CD32 auf slanDCs, die durch die Interaktion von slanDCs mit Immunkomplexen vermittelt werden. Im Rahmen vergleichender Untersuchungen sollten dabei auch CD1c+ DCs und pDCs sowie Monozyten einbezogen werden.

Als Hauptresultate konnten drei wesentliche FcγR-vermittelte Phänomene untersucht und näher beschrieben werden. Das sind (1) die Immunkomplexbindung durch slanDCs, (2) die Rekrutierung von slanDCs aus einer physiologischen Strömung durch immobilisierte Immunkomplexe und (3) die Migration von slanDCs entlang eines Immunkomplexgradienten. Außerdem konnten einige vertiefende Einsichten in die Regulation der spontanen Maturation der slanDCs gewonnen werden.

Im Falle der Immunkomplexbindung konnte deutlich gezeigt werden, dass slanDCs im Vergleich zu anderen DCs und Monozyten eine herausragende Fähigkeit zur Bindung kleiner Immunkomplexe besitzen. Diese ausgeprägte Immunkomplexbindung wird durch die Koexpression von CD16 und CD32 vermittelt, doch scheint hierbei insbesondere CD16 von Bedeutung zu sein.

Bereits in früheren Arbeiten wurde festgestellt, dass slanDCs in Abwesenheit von Erythrozyten spontan zu maturen DCs ausreifen. Die Ausreifung ist begleitet von einem nahezu vollständigen Verlust der CD16-Expression, wohingegen die CD32-Expression unverändert erhalten bleibt. Mit hochspezifischen Inhibitoren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Reduktion der CD16-Expression durch die beiden Metalloproteasen ADAM10 und ADAM17 vermittelt wird. Auch die Messung einer deutlich reduzierten Fähigkeit maturer slanDCs zur Immunkomplexbindung bestätigt, dass insbesondere CD16 von wesentlicher Bedeutung für die herausragende Immunkomplexbindung durch immature slanDCs ist.

Eine Rekrutierung von DCs aus dem Flüssigkeitsstrom durch immobilisierte Immunkomplexe ist bisher unbeschrieben. Die hier vorgelegten Daten zeigen deutlich, dass slanDCs, nicht aber CD1c+ DCs und pDCs durch adhärente Immunkomplexe aus einer physiologischen Strömung rekrutiert werden können. Dabei konnte diese adhäsionsmolekülunabhängige Rekrutierung nicht nur bei

Verwendung von festphasenassoziierten Immunkomplexen, sondern auch nach Deponierung von Antikörpern auf Endothelzellen beobachtet werden. Sowohl die in dieser Arbeit verwendeten kleinen Immunkomplexe als auch humanes IgG3 konnten eine Adhärenz der slanDCs vermitteln. In beiden Fällen war die Rekrutierung zum weitaus größten Teil CD16-abhängig. Diese CD16-Abhängigkeit erklärt auch, warum andere DCs nicht rekrutiert werden konnten, aber die Subpopulation der CD16-positiven NK Zellen eine ähnliche Rekrutierung wie slanDCs zeigt.

Die gerichtete Migration von slanDCs entlang eines Konzentrationsgradienten aus Immunkomplexen ist für DCs ein neuartiges Phänomen, das in dieser ausgeprägten Form bisher nicht von anderen Immunzellen beschrieben worden ist. Die Migration zeigt über mehrere Größenordnungen von Immunkomplexkonzentrationen einen glockenkurvenartigen Verlauf, der auch von der Migration von Immunzellen im Chemokingradienten bekannt ist. Im Falle der Migration von slanDCs entlang des Immunkomplexgradienten scheint wiederum CD16 eine tragende Rolle zu spielen. Die Migration ist außerdem Syk-abhängig, es scheint jedoch zu einem Crosstalk mit der chemokinvermittelten, also G-Protein-abhängigen, Signaltransduktion zu kommen, der in weiteren Arbeiten näher untersucht werden muss. Interessanterweise legen die hier vorgelegten Daten nahe, dass die gerichtete Migration von slanDCs auch durch opsonisierte Viren bewirkt werden kann.

Aus den hier vorgestellten Daten zur Rolle der FcγRs auf slanDCs ergibt sich das Bild eines auf Detektion und Verarbeitung von Immunkomplexen spezialisierten Zelltyps. SlanDC-spezifische Phänomene scheinen dabei im Wesentlichen durch die charakteristische Expression von CD16 vermittelt zu werden, doch sind auch kooperative Phänomene der Koexpression von CD16 und CD32 von Bedeutung. Unter Berücksichtigung des ausgesprochen proinflammatorischen Potentials der slanDCs und deren Rolle bei Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes wird deutlich, wie eine Fehlregulation dieser Zellen von pathogenetischer Relevanz sein könnte. Die hier vorgelegte Arbeit eröffnet daher zahlreiche Möglichkeiten für weitere Untersuchungen zur Rolle der FcγRs auf slanDCs, insbesondere jedoch für die hier beschriebenen FcγR-vermittelten Phänomene und deren Rolle in immunkomplexvermittelten Krankheiten. Techniken für die selektive Manipulation von slanDCs sind in Entwicklung, sodass slanDC-spezifische therapeutische Interventionen besonders bei immunkomplexvermittelten Krankheiten zukünftig untersucht werden sollten.