

Johann Christoph Brandes
Dr. med.

CD4⁺CD28⁻ T-Zell-Klone in der Rheumatoiden Arthritis

Geboren am 27. 08.1971 in Hamburg
Reifeprüfung 08.05.1990
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS1991-92 bis zum SS 1998
Physikum am 27.08.1993 an der Ruprechts Karl Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in München
Staatsexamen am 26. 10.1998 an der Ludwig Maximilians Universität München

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Priv.- Doz. Dr. med. C.M. Weyand

Die rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung unklarer Genese. T-Zellen gerieten schon früh unter Verdacht, krankheitsrelevant zu sein. Diese Arbeit beschäftigt sich mit autoreaktiven T-Zell Klonen, die sich phänotypisch durch den Mangel an den wichtigen Oberflächenmolekülen CD28 und des CD40L von normalen T-Zellen unterscheiden lassen. Außerdem sind sie nicht in der Lage, CD25 und den CD40 Liganden zu exprimieren. Sie zeigen ein anderes Zytokinmuster und sind in Hinblick auf die Produktion von IFN- γ nicht auf Kostimulation angewiesen.

Um die Frage nach der Entstehung dieser Zellen und der Ursache des Verlustes an CD28 zu klären, wurden molekulare Grundlagen der CD28 Expression untersucht. Reporter-Gen-Assays hatten zwei Sequenz-Motive (Bindungsstelle α und β) identifiziert, die die CD28-Expression entscheidend regulieren. Diese Sequenzen unterscheiden sich von bisher bekannten Transkriptionsfaktorbindungsstellen. α und β spezifische Bindungsaktivität ließ sich nur für CD28⁺ Zellen nachweisen, wie z.B. bei CD4⁺CD28⁺ T-Zellen, bei CD8⁺CD28⁺ T-Zellen, bei einigen Plasmozytom-Zell-Linien und bei einigen EBV transformierten B-Zell-Linien. Interessanterweise waren die Bindungsmuster für die Bindungsstelle β heterogen. CD4⁺CD28⁺ T-Zellen und frisch isolierte CD8⁺CD28⁺ T-Zellen unterscheiden sich von den B-Zell Linien und von CD8⁺CD28⁺ T-Zellen aus einer Langzeit-Gewebekultur oder von älteren Individuen, diese wiederum unterschieden sich von CD8⁺CD28⁻ und CD4⁺CD28⁻ Zellen. Dies legt unterschiedliche Mechanismen für die Regulation des CD28 Gens nahe und somit möglicherweise unterschiedliche Mechanismen für die Entstehung von CD4⁺CD28⁻ und CD8⁺CD28⁻ Zellen. Außerdem wurden die Proteine, die an Bindungsstelle α und β binden, isoliert, und ihr Molekulargewicht bestimmt.

Desweiteren wurden funktionelle Aspekte von CD28 defizienten CD4⁺ T-Zellen untersucht. Diese Zellen sind nicht in der Lage, den CD40 Liganden zu exprimieren und folglich auch nicht fähig, B-Zellen Hilfe für die Antikörperproduktion zu leisten. Bei einem hohen Prozentsatz an CD4⁺CD28⁻ T-Zellen kann daraus eine signifikante Einschränkung in der humoralen Immunität resultieren. Auf der anderen Seite ist der CD40-Ligand an negativen Selektionsvorgängen in Thymus beteiligt. Ein Mangel kann somit eine zusätzliche Erklärung für die deutliche Zunahme an autoreaktiven Zellen sein.