

Dirk Oliver Scholl
Dr.med.

MHC Klasse I-spezifische Rezeptoren als Risikogene bei rheumatoider Arthritis

Geboren am 09.08.1973 in München
Reifeprüfung am 18.05.1993 in Heilbronn
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000/01
Physikum am 19.03.1996 der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg/Paris/Kapstadt
Staatsexamen am 18.06.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Joerg J. Goronzy

Rheumatoide Arthritis ist ein heterogenes Syndrom mit vielen Gesichtern. Ein Teil der Patienten entwickelt entzündliche Gefäßveränderungen, die sämtliche Organsysteme betreffen können. Diese rheumatoide Vaskulitis stellt eine lebensbedrohliche Komplikation der RA dar. Die genetischen Faktoren, die zur Entwicklung vaskulitischer Komplikationen bei RA führen, sind bis heute unbekannt. Man findet jedoch bei Patienten mit rheumatoider Vaskulitis eine Expansion der CD4+CD28null-Zellen. Dieser Zelltyp findet sich auch vermehrt bei anderen entzündlichen Gefäßprozessen, beispielsweise bei Wegener-Granulomatose und bei akutem Koronarsyndrom. Er zeichnet sich durch funktionelle Verwandtschaft mit NK-Zellen aus und produziert wie diese Perforin, Granzym B und grosse Mengen Interferon- γ .

Die Untersuchung von CD4+CD28null-Zellen von Patienten mit rheumatoider Vaskulitis ergab, dass diese zudem MHC I-spezifische Rezeptoren vom Immunglobulintyp exprimieren, sogenannte KIRs (killer inhibitory receptors) und KARs (killer activatory receptors), die ebenfalls von NK-Zellen her bekannt sind. Die Phänotypisierung der CD4+CD28null-Zellen für diese Rezeptoren ergab, dass diese Zellen überproportional häufig den stimulatorischen Rezeptor KIR2DS2 exprimieren. Weiter Untersuchungen zeigten, dass diesem stimulatorische Rezeptor oft keine entsprechenden inhibierenden Rezeptoren mit vergleichbarer MHC I-Spezifität (KIR2DL2, KIR2DL3) gegenüberstehen.

Daraus ergab sich die Arbeitshypothese, dass das KIR2DS2-Gen eine Rolle bei entzündlichen Gefäßveränderungen spielt und somit einen genetischen Risikofaktor für die Entwicklung vaskulitischer Komplikationen bei RA darstellt.

Überprüft wurde diese Annahme durch eine Assoziationsstudie, in der eine Kohorte gesunder Kontrollen (n=76), eine Kohorte von Patienten mit unkomplizierter RA (n=70) sowie eine Kohorte mit rheumatoider Vaskulitis (n=30) auf ihren KIR/KAR-Genotyp hin untersucht wurden. Da die fraglichen Rezeptoren zudem nur in Verbindung mit dem entsprechenden Liganden, spezifischen HLA-C-Molekülen, ein in vivo funktionierendes System bilden, wurde zudem der HLA-C-Genotyp dieser Kohorten bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen bestätigten die Ausgangshypothese. Das KIR2DS2-Gen trat bei Patienten mit rheumatoider Vaskulitis signifikant häufiger auf als bei den anderen beiden Kohorten. Für den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe ergab sich eine Odds ratio von 5,56 (P=0,001), für den Vergleich mit den Patienten mit unkomplizierter RA von 7,96 (P=0,001). Auch die HLA-C-Genotypisierung ergab signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten. So war die Häufigkeit von HLA-C*03, einem Liganden von KIR2DS2, bei Patienten mit rheumatoider Vaskulitis im Vergleich zur Kontrollpopulation (Odds ratio 3,74;

P=0,003) sowie auch im Vergleich zu den RA-Patienten ohne Komplikationen (Odds ratio 3,31; P=0,007) deutlich erhöht.

Diese Daten zeigen, dass der Genotyp eines Individuums hinsichtlich der KIR/KAR-Gene und ihrer Liganden, der HLA-C-Gene, einen Einfluss auf das Erscheinungsbild und die Schwere des Verlaufs einer RA haben. Insbesondere KIR2DS2 scheint dabei als Risikofaktor für die Entwicklung vaskulitischer Komplikationen eine Rolle zu spielen. Es ist denkbar, dass dieser aktivierende Rezeptor in Verbindung mit dem entsprechenden HLA-C-Genotyp zu einer Stimulation von CD4+CD28null-Zellen führt, auf denen eine erhöhte KIR2DS2-Expression nachgewiesen werden konnte. Die aktivierten CD4+CD28null-Zellen besitzen autoimmunes Potential, das gegen Endothelzellen gerichtet ist, und spielen somit bei der Entstehung der vaskulischen Komplikationen eine Rolle. Dies ist ein interessantes Konzept, das möglicherweise auch auf andere vaskulärer Krankheitsbilder mit vermehrten CD4+CD28null-Zellen übertragen werden kann, wie beispielsweise Wegener Granulomatose oder das akute Koronarsyndrom.