

Kay Yorck Spickschen

Dr. med.

Immunoseneszenz und T-Zellhomöostase in Patienten mit rheumatoider Arthritis

Geboren am 07.02.1974 in Düsseldorf

Reifeprüfung am 17.06.1993 in Bensheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2001

Physikum am 20.03.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Berlin (Urban KH, Auguste-Viktoria-KH) u. Paris (Hôpital Lariboisière)

Staatsexamen am 28.05.2001 an der Freien Universität in Berlin

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. PhD. Cornelia M. Weyand

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die sich durch schmerzhafte Gelenkschwellungen und Gelenksdestruktion manifestiert. Wesentliche pathogenetische Mechanismen sind aufgedeckt worden, wenn auch die genaue Ursache dieser Erkrankung bis heute nicht geklärt werden konnte.

Die Inzidenz von rheumatoider Arthritis steigt mit dem Lebensalter an, so dass eine Mitbeteiligung von altersbedingten Veränderungen im Immunsystem als Risikofaktoren für die Krankheitsauslösung zu diskutieren ist. Unter anderem weisen Patienten mit rheumatoider Arthritis eine deutliche Einengung des T-Lymphozytenrepertoires auf.

Dies zieht bedeutsame Folgen bei der Antigenerkennung nach sich, da hierbei ein möglichst breites Spektrum von strukturell unterschiedlichen Rezeptoren benötigt wird.

Im Laufe des Lebens werden T-Lymphozyten fortwährend in antigengetriebenen Immunantworten eingesetzt und verbraucht. Durch die anhaltende Stimulation kommt es zu einer Proliferation dieser Zellen. Dies führt zu einer Verkürzung der Telomere in der proliferierenden Lymphozytenpopulation, da sich die Telomeren bei der Zellteilung nicht duplizieren können. Auf diese Weise gehen mit jeder Division etwa 100 Basenpaare telomerischer DNA verloren. So

kann die Telomerlängenmessung zur Ermittlung der replikativen Geschichte einer T-Lymphozytenpopulation bzw. zur Einschätzung des biologischen Alters eines Immunsystems eingesetzt werden.

Wir nahmen Telomerlängenmessungen an 51 RA-Patienten und 47 gesunden Kontrollpersonen vor. Ausserdem ermittelten wir mit Hilfe von CD4⁺-T-Lymphozytenkulturen in vitro das verbliebene Teilungsvermögen dieser T-Zellen, da auch dies für die Homöostase innerhalb des T-Zellkompartments von Bedeutung ist.

Es zeigte sich, dass die Kontrollgruppe eine altersabhängige Abnahme von 2000 bp zwischen dem 25.-60. Lebensjahr aufwies. Patienten mit rheumatoider Arthritis hatten bereits zu Beginn der 3. Lebensdekade sowohl in der CD4⁺- als auch in der CD8⁺-Subpopulation bedeutend kürzere Telomere ($p=0.001$), die sich dann bis ins hohe Lebensalter kaum weiter verkürzten.

Dieses Ergebnis weist auf einen vorzeitigen immunologischen Alterungsprozess in RA-Patienten hin. Die vorzeitige Seneszenz von T-Lymphozyten könnte durch die krankheitstypischen chronisch persistierenden Entzündungsprozesse bedingt sein, jedoch konnten wir keinen Einfluss der Krankheitsdauer bzw. einer eingeleiteten Pharmakotherapie (Methotrexat, Prednison) auf die Telomererosion nachweisen.

Auffallend kürzere Telomere zeigten RA-Patienten mit positivem Rheumafaktor ($p=0.02$), einem Parameter, der mit schweren Verlaufsformen assoziiert ist. Auch die im Vergleich zu den Kontrollen stark ausgeprägte Telomerverkürzung in der naiven Subpopulation ($p=0.01$) spricht gegen eine Telomererosion aufgrund von antigen-induzierter T-Zellproliferation.

Hingegen stellten wir in den Gedächtniszellen nur einen Trend in diese Richtung fest ($p=0.2$). Die stärkere Beeinträchtigung der naiven Lymphozyten legt eher eine Störung innerhalb der thymischen Reifung neuer T-Zellen nahe. Ein thymischer Defekt sollte zu erheblichen Veränderungen in der T-Zellhomöostase und im T-Zellumsatz führen.

Die Hypothese eines thymischen Defektes bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, der eine Abnahme der intrathymisch generierten T-Lymphozyten und somit eine Veränderung der T-Zellhomöostase bedingt, wurde durch Untersuchungen mittels TREC-exprimierenden Zellen unterstützt. Hierbei handelt es sich um episomale Produkte, die im Rahmen von TCR-Rekombinationsprozessen entstehen und somit als Marker für neu aus dem Thymus emigrierten T-Lymphozyten dienen.

In RA-Patienten zeigte sich eine signifikante Verminderung an TREC-positiven Zellen bereits in jungem Lebensalter, die möglicherweise durch eine thymischen Störung bzw. einen Defekt in der Regulierung der T-Zellhomöostase bedingt ist.

Es ist anzunehmen, dass sich durch diesen Mangel an frisch gereiften T-Zellen im T-Zellpool, dessen Grösse in engen Grenzen kontrolliert ist, eine Lücke auftut. Neuere Studien lassen vermuten, dass die hierdurch verursachte Lücke innerhalb des T-Zellpools durch periphere autoantigen-getriggerte Proliferations- und Selektionsprozesse der naiven T-Lymphozytenpopulation geschlossen wird.

Scheinbar führt dies zu vermehrten Teilungen von T-Zellen mit hoher Affinität gegenüber Autoantigenen, was das T-Zellrepertoire zugunsten verstärkt autoreaktiv reagierenden T-Zellen verschiebt. Die exzessive Teilungsaktivität dieser so dominierenden T-Lymphozyten scheint mit vorzeitigen Alterungsprozessen wie auch Veränderungen funktioneller Art einherzugehen. Verschiebungen in der Funktionspalette von gealterten Lymphozyten können zur Autoaggression und chronischer Entzündung führen.

Bei Auswertung der CD4⁺-T-Lymphozytenkultur wurde deutlich, dass naive Zellen der gesunden Kontrollen im Vergleich zu den RA-Patienten schneller proliferierten und durchschnittlich 3,6 mal mehr Populationsverdopplungen durchschritten. Dies deutet auf eine wohl verminderte Fähigkeit der RA-Patienten zur Generierung einer primärer Immunantwort hin, was das in früheren Studien bewiesene erhöhte Infektions- und Mortalitätsrisiko dieser Patienten erklären würde.