

Saskia Vogt

Dr. med.

Analyse immunkompetenter Zellen bei primären Vaskulitiden:

Aktivierte polymorphkernige neutrophile Granulozyten und seneszente Lymphozyten

Geboren am 14.08.1974 in Esslingen

Reifeprüfung am 22.06.1995 in Öhringen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002/2003

Physikum am 26.03.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 02.12.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Frau Prof. Dr. rer. nat. G. M. Hänsch

Die Wegener´sche Granulomatose gehört ebenso wie die Mikroskopische Polyangiitis zum Formenkreis der systemischen Vaskulitiden. Das Immunsystem scheint eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf der Erkrankungen zu spielen. Deshalb wurde auf diese in der Studie besonderes Augenmerk gelegt.

Erster Teil der Studie

Die konstitutive Expression des MHC Klasse II Antigens, sowie der Rezeptoren CD80 und CD86 ist auf professionelle antigenpräsentierende Zellen beschränkt. PMN gesunder Spender weisen keines dieser Antigene auf. Die vorliegende Studie zeigte jedoch, dass Patienten mit aktiver Wegener´scher Granulomatose MHC Klasse II, CD80 und CD86 exprimieren. Auch auf Monozyten konnte eine erhöhte Expression von MHC II festgestellt werden. Im Vergleich dazu exprimierten die PMN von Patienten im inaktiven Krankheitsstadium sowie von Patienten mit MPA oder bakteriellen Infektionen keines der genannten Antigene.

Kultivierte man PMN gesunder Spender in Anwesenheit von T-Zellen oder von T-Zellen stammenden Zytokinen, so erwarben diese PMN die Antigene und waren dann in der Lage, Antigene an T-Zellen zu präsentieren. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass es ein

unterschiedliches Muster der verschiedenen Entzündungsantworten geben muß und zeigt neue Effektorfunktionen der PMN auf.

Weiterhin könnte MHC Klasse II als neuer Marker für aktive Wegener'sche Granulomatose dienen.

Zweiter Teil der Studie

Replikative Seneszenz beschreibt die Tatsache, dass somatische Zellen eine begrenzte und vorhersehbare Anzahl an Zellteilungen durchlaufen, bevor sie in einen irreversiblen Zustand des Wachstumsstillstands übergehen. Ein Indikator für die replikative Seneszenz ist zum Einen die fortschreitende Telomerverkürzung, die eine Folge der Zellteilungen darstellt, sowie zum Anderen die Expression von CD28.

Bei Patienten mit Wegener'scher Granulomatose, die länger als 5 Jahre erkrankt waren, konnten nach Analyse von T-Zell-DNA neben Telomeren normaler Länge verkürzte Telomere gefunden werden, was auf die replikative Seneszenz diskreter T-Zell-Klone hinweist. Bei der oben genannten Patientengruppe konnte zudem besonders auf CD8+ T-Zellen eine reduzierte Expression von CD28 nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein Teil der T-Zellen in die replikative Seneszenz übergegangen waren, was wiederum dafür spricht, dass eine klonale Expansion von T-Zellen als Folge von Aktivierung stattgefunden hat.