

Stefan Blum

Dr. med.

Ganglioside und Fibronectin – Archaische Moleküle mit kostimulatorischer Funktion auf T-Lymphozyten

Geboren am: 23.06.1976

Reifeprüfung: Mai 1995

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002/3

Physikum am 13.03.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Wolhusen (CH)

Staatsexamen am 22.11.2002 in Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktormutter: Prof. Dr. Dr. G.M. Hänsch

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob Fibronectin und Ganglioside an die T-Zellmembran bindet und ob diese Bindung die T-Zellaktivierung beeinflusst.

Durch eine Kombination von Bindungsstudien, Antikörperhemmversuchen, Ligandenblots und den Einsatz von Crosslinkern konnte eindeutig eine Bindung eines N-terminalen 30 kD – Fragmentes des Fibronectins an Ganglioside der T-Zellmembran gezeigt werden. Bei aktivierten T-Zellen bindet Fibronectin an die Kontaktstelle zwischen Zellen und aktivierenden, mit immobilisierten anti-CD3 gekoppelten Beads. Auch eine Rekrutierung von Fibronectin in diese Region, sowie in distinkte, Detergenz-unlösliche Membran-domänen, den sogenannten Rafts oder DIGs, konnte nachgewiesen werden. Diese Rafts enthalten in aktivierten T-Zellen den T-Zellrezeptor für Antigen, kostimulatorische Rezeptoren sowie signaltransduzierende Enzymsysteme.

Kolokalisation von FN mit aktivierungsassoziierten Strukturen legte die Frage nahe, ob Fibronectin bei der T-Zellaktivierung mitwirkt, zumal für Ganglioside und weitere Fibronectin-Rezeptoren, wie den β 1-Integrinen, eine kostimulatorische Funktion bei der T-Zellaktivierung beschrieben wurde. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass das lösliche 30 kD –Fibronectinfragment die T-Zellproliferation hemmt. Diese Hemmung war nicht durch

exogenes IL-2 kompensierbar. Induktion von Apoptose bzw. Zytotoxizität konnte ausgeschlossen werden.

Eine mögliche Interpretation unserer Daten ist, dass Fibronectin, exprimiert auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen oder auch als extrazelluläres Matrixprotein mit Gangliosiden auf T-Zellen interagiert und aktivierende Signale induziert. Da Fibronectin separate Bindungsstellen für weitere kostimulatorische Moleküle besitzt, könnte dies verstärkend zu deren Signalen wirken. Hemmt man nun die Bindung des Fibronectins an Ganglioside durch das 30 kD – Fibronectinfragment, das keine weitere Bindungsstelle für T-Zellen, insbesondere für β 1-Integrine, enthält, so fällt das Signal schwach aus und die T-Zelle proliferiert nicht.

Diese Interpretation der Daten würde in folgendes Gesamtkonzept passen: Die Bindung des T-Zellrezeptors für MHC/Antigen ist so schwach affin, dass sie eine räumliche Annäherung der Zellen über antigenunspezifische Interaktionen voraussetzt. Dasselbe gilt auch für das, durch den T-Zellrezeptor vermittelte Signal, das nur durch parallel geschaltete kostimulatorische Signale verstärkt bzw. durch negative Signale unter die Reaktionsschwelle der T-Zelle gedrückt werden kann. Verschiedene Paare miteinander reagierender kostimulatorischer Moleküle sind beschrieben worden.

Bemerkenswert ist, dass sowohl Fibronectin als auch Ganglioside sehr alte Moleküle sind, die in der Evolution lange vor der Entwicklung der antigenspezifischen Immunantwort entstanden sind. Dass eine effiziente T-Zell-Aktivierung dennoch von diesen Molekülen abhängt, weist darauf hin, dass bewährte „archaische“ Signale, die wahrscheinlich der Orientierung der Zelle im Gewebe dienen, sich in die spezifische T-Zellantwort integriert haben und zu deren Komplexität beitragen.