

## ZUSAMMENFASSUNG

Osman Kaan Yilmaz  
Dr. med.

### **Charakterisierung der antinukleären und anti-dsDNA-Antikörper in der Scurfy-Maus**

Fach/Einrichtung: Dermatologie  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Eva Hadaschik

Scurfy-Mäuse sind durch eine systemische Autoimmunerkrankung gekennzeichnet, die auf eine genetisch bedingte Defizienz an regulatorischen T-Zellen zurückzuführen ist. Regulatorische T-Zellen sind essentiell für die Aufrechterhaltung der Immuntoleranz und den Schutz vor Autoaggressivität. An der Autoimmunpathogenese des letalen Scurfy-Phänotyps sind nicht nur T-Zellen, sondern auch B-Zellen maßgeblich beteiligt. Sie werden durch autoreaktive T-Zellen aktiviert und differenzieren sich Plasmazellen, die Autoantikörper produzieren. Dazu gehören unter anderem antinukleäre Antikörper (ANA). Die ANA beinhalten eine große und heterogene Gruppe von Autoantikörpern, die mit unterschiedlichen Krankheitsbildern assoziiert sind. Die genauen Zielantigene der ANA in der Scurfy-Maus bleiben jedoch vorerst weitgehend unklar.

Die vorliegende Arbeit setzte sich daher primär mit der Fragestellung auseinander, welche Subklassen der ANA in der Scurfy-Maus produziert werden. Darauf aufbauend wurde der Organbefall evaluiert.

Die Untersuchungen ergaben, dass die Scurfy-Mäuse zahlreiche Autoantikörper aus der Gruppe der ANA im Serum aufweisen. Dabei sind anti-U1-Ribonukleoprotein (RNP)-Antikörper sowie antimitochondriale Antikörper (AMA) die prädominanten Autoantikörper. Ein geringerer Anteil der Scurfy-Mäuse zeigte zudem Antikörper gegen Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure (dsDNA). Die Ergebnisse der indirekten Immunfluoreszenz wurden durch weiterführende Experimente mit Hybridom-Zelllinien aus Scurfy- und Nacktmäusen ergänzt.

In Zusammenschau der hochtitrigen anti-U1RNP-Antikörper und der vorab publizierten klinischen Merkmale der Scurfy-Mäuse wurde das Muskelgewebe untersucht. Die Scurfy-Mäuse zeigten eine milde bis moderate Myositis. Die inflammatorische Muskelbeteiligung wurde durch eine auffällige Myopathie-assoziierte Antikörperanalyse untermauert. Die makroskopische und histologische Evaluation der Haut ergab ähnliche Veränderungen wie beim systemischen Lupus erythematoses und bestätigte somit die aktuelle Studienlage. Diese Befunde lassen insgesamt den Schluss zu, dass sich bei Scurfy-Mäusen spontan eine Autoimmunerkrankung ausbildet, die der Mischkollagenose ähnelt.

Darüber hinaus wurde die Leberbeteiligung bei der Scurfy-Maus beurteilt. Das Antikörperprofil und die Histologie lieferten Hinweise auf primär biliäre Cholangitis (PBC) und verschiedene Formen der Autoimmunhepatitis (AIH). Somit kann der Scurfy-Phänotyp mit dem seltenen PBC/AIH-Überlappungssyndrom assoziiert sein.

Die Resultate dieser Dissertation tragen zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der oben genannten Krankheiten bei und belegen die Bedeutung der regulatorischen T-Zellen für die Entstehung dieser Autoimmunerkrankungen.