

Sophie Lena Preuß

Dr. med.

Immune complex-induced haptokinesis in human non-classical monocyte subsets

Fach/Einrichtung: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Knut Schäkel

Immunkomplexe haben diverse Eigenschaften und Funktionen. So spielen sie sowohl im Rahmen der physiologischen Immunabwehr als auch in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen eine Rolle. Immunkomplexe werden gebildet, wenn Immunglobuline an Antigene binden, bei denen es sich um virale, mikrobielle, Auto- oder Tumorantigene handeln kann. Wenn Leukozyten mit ihren Fc-Rezeptoren an Immunkomplexe binden, werden unter anderem proinflammatorische Mediatoren freigesetzt, sowie Phagozytose, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und Antigenpräsentation initiiert.

Die Akkumulation zirkulierender Immunkomplexe und eine nicht ausreichende Beseitigung durch mononukleäre Phagozyten führt zu einer Ablagerung im Gefäßsystem. Eine solche Immunkomplexablagerung ist mit einer Reihe von Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, Vaskulitiden und systemischem Lupus erythematodes assoziiert. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass S1a-Monozyten eine spezifische Rolle in der Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes spielen. So wurde unter anderem nachgewiesen, dass diese in den Glomeruli von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes akkumulieren. S1a-Monozyten haben eine herausragende Fähigkeit Immunkomplexe zu binden und es wurde gezeigt, dass diese aus physiologischer Strömung durch Immunkomplexe rekrutiert werden. Nach der Rekrutierung konnte eine non-direktionale Migration beobachtet werden.

Ziel dieser Arbeit war es, diese Migration zu analysieren und für sie relevante Moleküle zu identifizieren. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Immunkomplexe einen spezifischen, bisher nicht beschriebenen Phänotyp in S1a-Monozyten induzieren, der durch einen verlängerten Zellkörper und zum Leitsaum hin polarisiertes Aktin gekennzeichnet ist. Durch die Etablierung eines Protokolls für Live-Imaging mit anschließendem automatischem Zelltracking war es möglich, diesen Phänotyp und die kinetischen Parameter der Immunkomplex-induzierten Haptokinese von S1a-Monozyten genau zu analysieren. Es wurde festgestellt, dass die Zellen auf Immunkomplexen mit einer geringeren Geschwindigkeit migrieren und dass ihre Laufbahnen durch eine höhere Direktionalität definiert sind als unter Kontrollbedingungen. Ein solches Migrationsmuster könnte dazu beitragen, dass S1a-Monozyten in Bereichen von Immunkomplex-Ablagerung verbleiben, um so andere proinflammatorische Leukozyten zu rekrutieren.

Um minimale und optimale Immunkomplex-Dichten zu ermitteln, wurden mit Hilfe der Block-Copolymer-Nanolithographie Matrizen mit unterschiedlichen Abständen zwischen Gold-Nanopartikeln entworfen und anschließend humanes IgG an diese Goldpartikel gebunden. Es wurde gezeigt, dass die Ligandenabstände und die Anzahl haptokinetischer S1a-Monozyten stark korrelieren und minimale Ligandendichten für die Haptokinese erforderlich sind. Da zuvor nachgewiesen wurde, dass CD16 eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung von S1a-Monozyten durch Immunkomplexe spielt, wurde auch die Rolle von CD16 bei der durch Immunkomplexe ausgelösten haptokinetischen Reaktion in dieser Arbeit näher untersucht. Die

Inkubation von Slan-Monozyten mit einem CD16-blockierenden Antikörper hemmt die Haptokinese auf Immunkomplexen.

Um die biophysikalischen Aspekte der Immunkomplex-induzierten Haptokinese besser zu verstehen, wurden Immunfluoreszenz-Färbungen durchgeführt. Hierbei wurden Retraktionsfasern mit großen CD16-haltigen Aggregaten beobachtet. Für eine erfolgreiche Zellmigration sind nicht nur die Vorwärtssprotrusion, sondern auch die effektive Ablösung der Zelle erforderlich. Diese Aggregate könnten einen Mechanismus der Freisetzung von CD16 darstellen, wodurch die Ligandenbindung aufgelöst und die Ablösung der Zelle ermöglicht werden könnte. Ein anderer bekannter Mechanismus der Freisetzung von CD16 ist die Spaltung durch die Sheddase ADAM17. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Blockierung von ADAM17 die Haptokinese von Slan-Monozyten auf Immunkomplexen inhibiert.

Da gezeigt wurde, dass CD16 und ADAM17 für die Immunkomplex-induzierte Haptokinese erforderliche Moleküle sind, können diese als potenzielle therapeutische Ziele in der Behandlung pathologischer Immunkomplex-Ablagerungen identifiziert werden.

Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit beobachtet, dass Immunkomplex-induzierte Haptokinese auf die Untergruppe der nicht-klassischen Monozyten beschränkt ist und bei intermediären und klassischen Monozyten nicht beobachtet werden kann. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass nicht-klassische Monozyten in der Vermittlung früher Immunkomplex-induzierter Immunantworten möglicherweise eine spezifische Rolle spielen.

Insgesamt tragen die Ergebnisse dieser Arbeit dazu bei, die Rolle nicht-klassischer Monozyten unter homöostatischen und entzündlichen Bedingungen im Gefäßsystem zu verstehen. Die Arbeit identifiziert außerdem relevante Moleküle und biophysikalische Aspekte, die an der Immunkomplex-induzierten Haptokinese beteiligt sind. Dadurch wurden mögliche zugrundeliegende Pathomechanismen erkannt, deren Verständnis für die Behandlung Immunkomplex-induzierter Erkrankungen notwendig ist.