

Elisabeth Marie Vicari
Dr. sc. hum.

Contribution of B cells to autoimmune blistering diseases in regulatory T cell-deficient scurfy mice

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

Frühere Studien haben gezeigt, dass Scurfy Mäuse mit einem Mangel an regulatorischen T-Zellen verschiedene Autoimmunerkrankungen entwickeln, darunter auch Blasenbildende Autoimmundermatosen (BAID), welche mit der Produktion hoher Titer von Antikörpern gegen die Basalmembran einhergehen.

Um die zellulären Mechanismen der Autoimmunerkrankungen in diesen Mäusen weiter aufzuklären, wurde in diesem Projekt nachgewiesen, dass Scurfy Mäuse eine erhöhte Konzentration verschiedener B-Zell-Subpopulationen aufweisen, darunter B-Zellen aus dem Keimzentrum, B-Gedächtniszellen und Plasmazellen. Im Hinblick auf den Ort der BAID-Manifestation wiesen Scurfy Mäuse eine signifikant höhere Anzahl von B-Zellen in der Haut auf. Um die Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der BAID weiter zu spezifizieren, konnten in Scurfy Mäusen antigenspezifische B-Zellen gegen humane, mit der BAID in Zusammenhang stehende Proteine in der Haut nachgewiesen werden. Unter anderem konnte Kollagen Typ VII (Col7), das immundominante Antigen der humanen Erkrankung Epidermolysis bullosa acquisita (EBA), identifiziert werden.

Um die Immunantwort auf dieses Antigen genauer zu untersuchen, wurde der monoklonale Antikörper H510 mit Auto-Reaktivität gegen Col7 aus kranken Scurfy Mäusen isoliert. Die Injektion von H510 in neonatale Wildtyp Mäuse führte zu subepidermalen Blasen, was die Pathogenität dieses Autoantikörpers *in vivo* beweist. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die murine von-Willebrand-Factor-A-like Domäne 2 von Col7 das Epitop besitzt, gegen das H510 gerichtet ist. Im Hinblick auf den pathogenen Mechanismus konnte die Injektion in Fcγ-Rezeptor Knock-out Mäuse die blasenauslösende Wirkung dieses anti-Col7 Antikörpers nicht aufheben, was darauf hindeutet, dass H510 unabhängig von der zellinduzierten Entzündung wirkt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieses Projekt die Bedeutung antigenspezifischer B-Zellen für die Auslösung von BAID in Scurfy Mäusen aufzeigt und ihre potenzielle Rolle als therapeutisches Ziel bei humanen BAID unterstreicht. Des Weiteren liefert die Identifizierung des pathogenen anti-Col7 Antikörpers H510 ein neues EBA-Mausmodell, das für die weitere Erforschung dieser seltenen humanen BAID und die Entwicklung neuer therapeutischer Zielstrukturen zukünftig von entscheidender Bedeutung sein kann.