

L. E. Munoz
M. Herrmann
U. S. Gaipf

Eine unzureichende Erkennung und Beseitigung von sterbenden Zellen kann zur Entstehung von chronischer Autoimmunität führen

An impaired clearance of dying cells can lead to the development of chronic autoimmunity

■ **Zusammenfassung** Unzureichend beseitigte tote Zellen stellen für den Körper eine Gefahr dar. Die toten Zellen akkumulieren, verlieren Ihre Membrandichtigkeit, Gefahren-Signale werden freigesetzt und nukleäre Autoantigene werden in einem entzündlichen Kontext zugänglich. Trotz anfänglich noch bestehender Toleranz kann sich im Laufe der Zeit, besonders in Situationen erhöhter Apoptose, eine chronische Entzündung entwickeln, die dann eine Autoimmunreaktion gegen nukleäre Bestandteile nach sich ziehen kann. Eine verminderte Clearance toter Zellen stellt einen zentralen

pathogenen Prozess in der Entwicklung und Chronifizierung von Autoimmunerkrankungen wie die des Systemischen Lupus Erythematoses dar. Eine Vielzahl an Adaptermolekülen und Rezeptoren ist an der Clearance von sterbenden Zellen beteiligt. Komplementfaktoren, Serum DNase I, Phosphatidylserin und veränderte Zuckerkonstrukturen sind entscheidend bei der Clearance von apoptotischen und nekrotischen Zellen involviert. Wir konnten auch intrinsische Makrophagendefekte bei einigen SLE-Patienten feststellen. Makrophagen als auch Granulozyten einiger SLE-Patienten zeigen heterogene Phagozytose-Defekte. Auch konnte eine Ansammlung von nukleärem Material in Keimzentren von Lymphknoten einiger SLE-Patienten festgestellt werden. Das nicht aufgenommene nukleäre Material kann Überlebenssignale für autoreaktive B-Zellen liefern und Autoantikörper gegen nukleäres Material (ANA) können entstehen. Somit stellen Phagozytose-fördernde Medikamente wichtige Kandidaten zukünftiger spezifische Therapien dar, welche eine schonendere und zielgerichtete Patientenversorgung erhoffen lassen.

■ **Summary** Not properly cleared dead cells are dangerous for the body. The dead cells accumulate,

lose their membrane integrity, danger signals are released, and nuclear antigens get accessible in an inflammatory context. In times of increased apoptosis, tolerance can be broken, a chronic inflammation results which then can lead to an autoimmune reaction against nuclear constituents. An impaired clearance of dying cells represents a central pathogenic process in the development of chronic autoimmune diseases like in systemic lupus erythematosus (SLE). Many adaptor molecules and receptors are involved in the clearance of dying cells. Complement components, serum DNase I, phosphatidylserine, and modified glycoproteins participate crucially in the clearance of apoptotic and necrotic cells. We further observed intrinsic defects of macrophages of some SLE patients. Macrophages as well as granulocytes of some SLE patients showed heterogeneous clearance defects. Furthermore, we observed an accumulation of nuclear material in germinal centres of lymph nodes of some SLE patients. The non-ingested nuclear material may provide survival signals for autoreactive B cells and consecutively anti-nuclear autoantibodies (ANA) will be produced. We therefore conclude that drugs promoting the phagocytosis are important candidates of specific therapies in the

Eingegangen: 29. Juni 2005
Akzeptiert: 28. Juli 2005

Dr. Udo S. Gaipf (PhD) (✉)
Dr. Luis E. Munoz (MD)
Prof. Martin Herrmann (PhD, MD)
Institut für Klinische Immunologie
Medizinische Klinik 3
Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg
Glückstraße 4a
91054 Erlangen, Germany
Tel.: +49-91 31/85-3 63 45
Fax: +49-91 31/85-3 57 76
E-Mail:
udo.gaipf@med3.imed.uni-erlangen.de

future which expect a more gentle and purposive treatment of patients with SLE.

■ **Schlüsselwörter** Apoptose – Nekrose – Clearance – Autoimmunität – SLE

■ **Key words** Apoptosis – necrosis – clearance – autoimmunity – SLE

Jede Sekunde sterben Millionen von Zellen in unserem Körper. Dabei ist der Zellverlust an sich nicht das Problem, da die Zellen innerhalb kürzester Zeit ersetzt werden können. Vielmehr geht die große Gefahr von den nicht beseitigten Zellresten aus. Eine effektive Erkennung und Beseitigung der sterbenden und toten Zellen muss sichergestellt sein. Professionelle Fresszellen, wie z.B. die sog. Makrophagen, sorgen hierfür. Störungen beim Zelltod bzw. bei der Aufnahme sterbender Zellen durch Fresszellen treten beispielsweise bei Patienten mit der Autoimmunerkrankung „Systemischer Lupus Erythematoses“ (SLE) auf und können zur Krankheitsentstehung beitragen.

Das krankmachende Prinzip (Etiopathogenese) beruht beim SLE auf mehreren Faktoren

Warum Autoimmunreaktionen beim SLE chronisch werden ist noch nicht hinreichend bekannt. Typisch ist das schmetterlingsförmige Erythem (Rötung) des Gesichtes, das durch Sonnenbestrahlung verstärkt wird. UV-Strahlung kann starke Schübe der Erkrankung auslösen [22]. Außerdem spielen Infektionen beim SLE als auslösende Faktoren eine wichtige Rolle. Hormonelle Faktoren werden ebenfalls als Auslöser vermutet da überwiegend Frauen von der Erkrankung betroffen sind und der Ausbruch der Erkrankung gehäuft in der Pubertät und bei der Schwangerschaft auftritt. Auffällig ist weiterhin, dass die Veranlagung, einen SLE oder andere Autoimmunerkrankungen zu bekommen, in manchen Familien gehäuft vorkommt, so dass auf die Beteiligung genetischer Faktoren geschlossen werden kann (= Risikofaktor). Die beim SLE auftretenden Auto-Antikörper sind vor allem gegen Antigene der Zellkerne (= Antinukleäre Antikörper [ANA]) gerichtet [16].

Apoptose und Nekrose: sterbende Zellen im Körper

Der programmierte Zelltod, die sog. Apoptose, und die Beseitigung apoptotischer Zellen stehen in einem direkten Zusammenhang mit der beobachteten Autoaktivität. Eine frühe und effektive Beseitigung dieser Zellen durch Makrophagen ist extrem wichtig, um ein Platzen der sterbenden Zellen zu vermeiden.

Dies würde zum Entleeren des Zellinhaltes in die Zellumgebung führen, eine Entzündung hervorrufen und damit andere Zellen und Gewebe in Mitleidenschaft ziehen. Apoptose und primäre Nekrose stellen die Hauptformen des Zelltodes dar. Apoptose ist meist ein physiologischer Vorgang und spielt eine essentielle Rolle in der Entwicklung und Homeostase aller vielzelliger Organismen, kann aber auch durch verschiedenste Noxen wie z.B: UV- und ionisierende-Bestrahlung, DNA-schädigende Agenzien, Ischämie und virale Infektionen induziert werden. Nekrose ist hingegen stets Ausdruck eines pathologischen Geschehens und wird z.B. durch massive Einwirkung von physikalischen oder chemischen Noxen oder auch bei Infektionen beobachtet. Apoptotische Zellen zeigen im Gegensatz zu nekrotischen Zellen meist in der Regel einen anti-entzündlichen und immunregulatorischen Effekt auf die Funktion von Makrophagen und dendritischen Zellen (DZ) [30]. Im Gegensatz zu apoptotischen Zellen lösen nekrotische Zellen meist eine Entzündungsreaktion aus, deren genauer Mechanismus noch nicht im Detail verstanden ist.

Zwischen den beiden extremen Formen des Zelltodes, Apoptose und Nekrose, gibt es noch viele Mischformen, die zumeist als sekundäre Nekrose bezeichnet werden. Der Hauptunterschied zwischen Apoptose und Nekrose besteht in der Zytoplasmamembran, die während des apoptotischen Zelltodes ionenselektiv bleibt, während der Nekrose jedoch unselektiv permeabel wird, sodass sogar ganze Proteine die Zelle verlassen können. Während nekrotische Zellen, vom Zelltyp abhängig, einen mehr (Granulozyten) oder weniger (Fibroblasten) stark ausgebildeten pro-entzündlichen Effekt ausüben, ist die entzündliche Potenz apoptotischer Zellen von der Phase der Apoptose abhängig, in der die Zelle phagozytiert wird. In vivo werden sehr früh nach Induktion von Apoptose die apoptotischen Zellen von Nachbarzellen oder aber auch von professionellen Phagozyten aufgenommen ohne eine pro- oder anti-entzündliche Wirkung auszulösen [25]. Etwas später exponieren apoptotische Zellen Phosphatidylserin (PS) und oxidiertes PS auf ihrer Oberfläche. Dieses Membranphospholipid wird von einer Vielzahl von Rezeptoren (putativer PS-Rezeptor, CD36, oxLDL-Rezeptor, Mer-Kinase etc.) und Adaptormolekülen (Gas6, MFG-E8 etc.) erkannt (zusammengefasst in [14]). PS exponierende apoptotische Zellen lösen, insbesondere in Anwesenheit eines pro-entzündlichen Stimulus (z.B. Lipopolysaccharid (LPS)), ein