

Z Rheumatol 2009 · 68:678–682
 DOI 10.1007/s00393-009-0496-5
 Online publiziert: 9. Juli 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

A. Radbruch, Berlin
 H. Schulze-Koops, München

U. Syrbe^{1,2} · A. Hamann²

¹ Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

² Experimentelle Rheumatologie c/o. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte, Berlin

T-Zell-Retention im Gewebe

Ein potenzielles therapeutisches Ziel bei rheumatoider Arthritis

Autoreaktive T-Zellen oder Autoantikörper-produzierende B-Zellen stehen als Träger des immunologischen Gedächtnisses im Fokus immunmodulierender Therapieansätze für Autoimmunerkrankungen. So wird sowohl die Deletion als auch die Inhibition ihrer Aktivierung oder die Blockade von Effektormechanismen therapeutisch mit Erfolg angewendet. Da die pathogene Funktion von T-Zellen an die Lokalisation im entzündeten Gewebe gebunden ist, stellt die Beeinflussung der Einwanderung und/oder Retention der autoreaktiven T-Zellen ein weiteres mögliches therapeutisches Ziel dar.

Differenzierungs- und funktionsabhängige Positionierung von T-Zellen im Körper

Während naive T-Zellen durch Lymphknoten und Milz rezirkulieren, können Effektor-/Memory-T-Zellen auch in nichtlymphoide Gewebe einwandern. Dies ist durch die differenzierungsabhängige Expression von Adhäsionsmolekülen

und Chemokinrezeptoren, so genannte Homing-Rezeptoren (■ **Infobox 1**) bedingt, die mit organspezifischen und entzündungsabhängig induzierten Adhäsionsmolekülen auf dem Endothel von Venolen interagieren können.

So vermitteln E- und P-Selektin-Liganden und der Chemokinrezeptor CCR4 die Einwanderung von T-Zellen in die Haut, während das Integrin $\alpha 4\beta 7$ und der Chemokinrezeptor CCR9 für die Einwanderung von Lymphozyten in Darmgewebe verantwortlich sind [1]. P-Selektin-Liganden haben im Vergleich zu E-Selektin-Liganden wie CLA („Cuteaneous Leukocyte Antigen“) neben ihrer hautspezifischen auch eine entzündungsspezifische Funktion. So können P-Selektin-Liganden auch die Einwanderung von T-Zellen in entzündete Gelenke oder in entzündlich-verändertes Darmgewebe vermitteln.

Die Induktion der gewebespezifischen Homing-Rezeptoren erfolgt organabhängig in den das jeweilige Gewebe drainierenden Lymphknoten: $\alpha 4\beta 7$ wird während der Aktivierung naiver T-Zellen in mesenterialen Lymphknoten durch darmspezifische Kofaktoren wie Retinolsäure auf den sich entwickelnden T-Effektorzellen induziert. Im Gegensatz dazu erfolgt die Induktion von CCR4 und E- und P-Selektin-Liganden über bisher noch nicht eindeutig charakterisierte Mechanismen präferenziell in den Lymphknoten der Haut.

Im Gegenzug zur Induktion der organspezifischen Homing-Rezeptoren werden CCR7 und L-Selektin, die für die Rezirkulation der naiven T-Zellen durch die

Lymphknoten genutzt werden, auf den sich entwickelnden Effektorzellen herunterreguliert (■ **Abb. 1**). In einem ähnlichen Prozess können auch aus naiven T-Zellen oder natürlichen CD25-positiven T-regulatorischen Zellen (Tregs) in der Peripherie Effektorzell-ähnliche Tregs mit organspezifischen Homing-Eigenschaften entstehen [2].

Wir konnten zeigen, dass sowohl die proinflammatorische Funktion von Th1-Effektorzellen als auch die suppressive Funktion der Effektorzell-ähnlichen Tregs *in vivo* an die Expression gewebe- oder entzündungsspezifischer Adhäsionsmoleküle gebunden ist. Sowohl Th1-Effektorzellen als auch Treg-Subsets nutzen E- und P-Selektin-Liganden, die die Initiierung des Adhäsionsvorganges, d. h. das „Rolling“, vermitteln, um in akut entzündetes Hautgewebe einzuwandern. Das Fehlen dieser Selektin-Liganden auf Th1-Zellen oder Tregs bedingt eine stark verminderte Einwanderung der Zellen in periphere, entzündete Gewebe und ist mit einer Beeinträchtigung ihrer Funktion *in vivo* assoziiert. So induzieren Selektin-Ligand-defiziente Th1-Zellen eine weniger starke „delayed-type hypersensitivity reaction“ (DTH) als Wildtyp-Th1-Zellen [3]. Im Gegenzug können Selektin-Ligand-defiziente Tregs die Entzündungsreaktion weniger stark supprimieren als Wildtypzellen [4]. Somit gewährleistet die differenzierungsabhängige Regulation der Expression von Adhäsionsmolekülen auf T-Zellen eine funktionsgerechte Positionierung dieser Immunzellen im Körper.

Infobox 1 Organspezifische Homing-Rezeptoren von T-Zellen

- Haut:
 - E-Selektin-Liganden (E-Lig) wie CLA („Cuteaneous Leukocyte Antigen“)
 - P-Selektin-Liganden (P-Lig)
 - Chemokinrezeptoren wie CCR4
- Darm:
 - Integrin $\alpha 4\beta 7$
 - Chemokinrezeptoren wie CCR9

Regulation der T-Zell-Einwanderung in entzündete Gewebe

Chronisch entzündliche Gewebe sind durch die Akkumulation antigenspezifischer Zellen gekennzeichnet. Als Modell für diese Situation haben wir die Akkumulation von T-Zellen in unterschiedlichen Phasen einer experimentellen T-Zell-abhängigen DTH-Hautreaktion untersucht. Hier wird durch intravenösen Transfer OVA-TCR-transgener Th₁-Zellen in Wildtypmäuse und anschließende subkutane Immunisierung mit dem spezifischen Antigen OVA₃₂₃₋₃₃₉-Peptid – emulgiert in IFA als Adjuvans – eine lokale Hautreaktion ausgelöst. Nach einer etwa 24- bis 48-stündigen Priming-Phase kommt es zu einer starken lokalen Schwellung (akute Phase). In dieser akuten Phase ist das histologische Infiltrat von Granulozyten dominiert; ihre Zahl übersteigt die der Lymphozyten und Makrophagen deutlich. In der anschließenden Chronifizierungsphase, die wenige Tage bis zu 4 Wochen dauert, persistiert die durch OVA₃₂₃₋₃₃₉-Peptid ausgelöste lokale Schwellung; sie ist jedoch weniger ausgeprägt als in der akuten Phase. Im histologischen Infiltrat dominieren nun Lymphozyten.

Aufgrund unserer Untersuchungen zur sequenziellen Abfolge der Ereignisse kann der Prozess folgendermaßen beschrieben werden (▣ **Abb. 2**): In der Priming-Phase wandern wenige antigenspezifische T-Zellen unter Nutzung E- und P-Selektin-abhängiger Adhäsionsmechanismen in das Gewebe ein. Die folgende lokale Aktivierung dieser Zellen führt zu einer Konditionierung des Gewebes, die wiederum eine verstärkte Infiltration durch Leukozyten begünstigt. T-Effektorzell-Mediatoren, wie z. B. Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-)α und Interferon- (IFN-)γ, induzieren dabei direkt oder über die Aktivierung von Makrophagen oder Stromazellen eine gesteigerte Expression der Adhäsionsmoleküle und Präsentation von Chemokinen auf dem Endothel. Dies erhöht wiederum die „Stickiness“ und Durchlässigkeit des Endothels und führt zu einem massiven Influx von Granulozyten in das Gewebe. In dieser Phase ist auch die Einwanderung von Th₁-Zellen deutlich gesteigert.

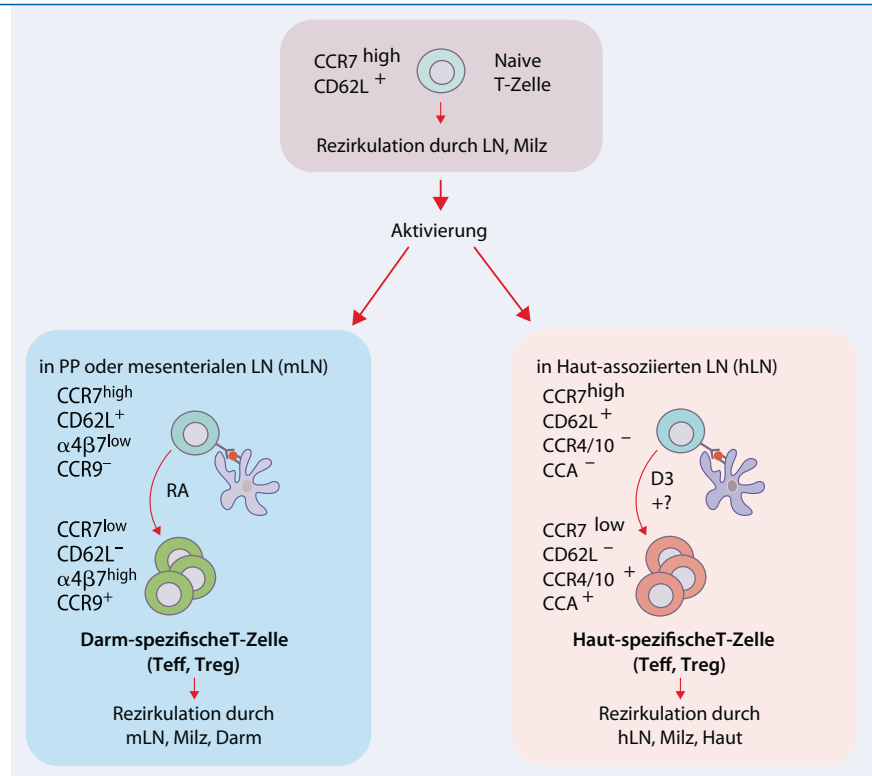


Abb. 1 ▲ Gewebeabhängige Induktion von Homing-Rezeptoren. Werden naive T-Zellen in hautassoziierten Lymphknoten (*hLN*) aktiviert, kommt es, möglicherweise unter dem Einfluss von Vitamin D₃, zur Induktion von CCR4 und Selektin-Liganden. Diese Effektorzellen zirkulieren durch die Haut, die hautdrainierenden Lymphknoten (*hLN*) und die Milz. Erfolgt die Aktivierung der naiven T-Zellen in mesenterialen Lymphknoten (*mLN*) oder Peyer-Plaques (*PP*), führt dies, vermittelt durch Retinolsäure (*RA*), zur Induktion von α4β7 und CCR9. Diese Effektorzellen zirkulieren durch den Darm, die darm-drainierenden lymphatischen Gewebe und die Milz. Gleichzeitig werden auf den Effektorzellen die für die Rezirkulation naiver T-Zellen wesentlichen Rezeptoren wie CCR7 und CD62L herunterreguliert

Möglicherweise benötigen die bei Autoimmunerkrankungen besonders pathogenen Th₁₇-Zellen ebenfalls diese Gewebekonditionierung, um in entzündetes Gewebe einzuwandern. So zeigen Arbeiten, dass der Transfer enzephalitogener Th₁₇-Zellen allein keine experimentelle autoimmune Enzephalitis auslösen kann. Dies erfolgt nur bei Kotransfer von Th₁-Zellen und deren vorheriger Einwanderung in das Gehirn [5].

➤ OVA-TCR-transgene und unspezifische Th₁-Zellen werden mit gleicher Effizienz im Rahmen der Entzündungsregion rekrutiert

Eine wesentliche Erkenntnis aus unseren Arbeiten im DTH-Modell ist, dass antigenspezifische, d. h. OVA-TCR-transgene und unspezifische Th₁-Zellen, mit gleicher Effizienz im Rahmen der Entzündungsregion rekrutiert werden. Dies kann

als Hinweis darauf gewertet werden, dass die „Bystander“-Rekrutierung von zirkulierenden antigenunspezifischen Effektorzellen ein allgemeines Phänomen von T-Zell-abhängigen Immunreaktionen *in vivo* ist. Wie in der Frühphase nutzen die Th₁-Zellen Selektin-abhängige Adhäsionsmechanismen.

Die folgende Chronifizierungsphase ist durch ein langsames Abklingen der lokalen Schwellung gekennzeichnet. Die Blockade von IFN-γ oder eine IFN-γ-Rezeptor-Defizienz verlängert diese Phase der Entzündung deutlich [6]. Somit scheint IFN-γ in dieser Phase, im Gegensatz zu seinen proinflammatorischen Wirkungen in der Frühphase, eher regulatorische bzw. antiinflammatorische Funktionen zu haben.

Interessanterweise nimmt die Einwanderung von Th₁-Zellen in der Chronifizierungsphase ab, während histologisch ein zunehmend lymphoides Infiltrat imponiert. Wir konnten zeigen, dass insbe-

Z Rheumatol 2009 · 68:678–682 DOI 10.1007/s00393-009-0496-5
© Springer Medizin Verlag 2009

U. Syrbe · A. Hamann

T-Zell-Retention im Gewebe. Ein potenzielles therapeutisches Ziel bei rheumatoider Arthritis

Zusammenfassung

Autoreaktive T-Zellen spielen eine wesentliche Rolle für die Induktion und Chronifizierung von Autoimmunerkrankungen. Während in der akuten Entzündungsphase die Einwanderung von T-Zellen in entzündliche Gewebe stark gesteigert ist, scheint in der späteren, chronischen Phase die Retention der in das entzündete Gewebe eingewanderten antigenspezifischen T-Zellen wesentlicher für die Infiltratbildung zu sein als die fortlaufende Rekrutierung von im Blut zirkulierenden Effektor-T-Zellen. Auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kommt es zur Akkumulation oligoklonaler T-Zellen in der entzündlich veränderten Synovia, wo milieuspezifische Signale das langfristige

Überleben dieser chronisch aktivierten T-Zellen zu fördern scheinen. Die Überlebenssignale und die Mechanismen, die zur Retention dieser T-Zellen in der entzündlich veränderten Synovia beitragen, sind bisher kaum charakterisiert. Eine spezifische Beeinflussung dieser Mechanismen könnte jedoch ein therapeutischer Ansatz für chronisch entzündliche Erkrankungen mit ausgeprägter lokaler Akkumulation von Immunzellen, wie z. B. die rheumatoide Arthritis, sein.

Schlüsselwörter

T-Zellen · Migration · Retention · Adhäsionsmoleküle · Chemokine

Tissue retention of T cells as a therapeutic target in rheumatoid arthritis

Abstract

Autoreactive T cells are instrumental for the induction and chronification of autoimmune diseases. While immigration of T cells into inflamed tissue is strongly enhanced during acute inflammatory phases, retention of antigen specific T cells rather than subsequent recruitment of recirculating effector cells appears to contribute to the inflammatory infiltrate seen during chronic inflammation. Patients suffering from rheumatoid arthritis also show accumulation of oligoclonal T cells within the inflamed synovia, where environmental signals seem to promote the prolonged survival of these chronically acti-

ated T cells. The survival signals and mechanisms controlling retention of T cells within the inflamed synovia are poorly characterized. However, the specific interference with these mechanisms could be a therapeutic approach in chronic inflammatory diseases like rheumatoid arthritis that are accompanied by a strong local accumulation of immune cells.

Keywords

T cells · Migration · Retention · Adhesion molecules · Chemokines

sondere antigenspezifische T-Zellen in dieser Phase am Ort der Entzündung akkumulieren und dass die lokale Proliferation wesentlich zu dieser Akkumulation beiträgt. Zusätzlich scheinen jedoch aktive Retentionsmechanismen die Abwanderung der Zellen in die drainierenden Lymphknoten zu verhindern.

Retention von T-Zellen im Gewebe

Auch im Prozess der Abwanderung spielen Adhäsionsmoleküle und Chemokine eine wichtige Rolle. So ist CCR7 nicht nur für die Einwanderung naiver T-Zellen über die Blutgefäße in die Lymphknoten wichtig. CCR7 kann auch – obwohl auf Th1-Effektorzellen deutlich niedriger exprimiert – die Auswanderung dieser Zellen aus dem Gewebe über die Lymphgefäße vermitteln ([7] und eigene Beobachtung). Dem scheint Sphingosin-1-Phosphat (S1P) über das Triggern des S1P-Rezeptors auf T-Zellen entgegenzuwirken. Sphingosin-1-Phosphat wird durch entzündliche Stimuli induziert und findet sich z. B. in erhöhter Konzentration in Synovialzellen von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA).

Andererseits führt die Behandlung von T-Zellen mit FTY-720, einem S1P-Rezeptor-Modulator, zu einer verstärkten Retention von T-Zellen im Gewebe. Auch die CCR7-vermittelte Transmigration von T-Zellen durch lymphatische Endothelzellen wurde durch diese Behandlung vermindert, so dass ein direkter Antagonismus zwischen CCR7-vermittelter „Gewebe-Exit“ und S1P-vermittelter Retention zu bestehen scheint [8].

Neben diesen aktiven Retentionsmechanismen ist auch denkbar, dass passive Mechanismen, wie die Änderung der Migrationsfähigkeit, d. h. der nichtgerichteten Zellbeweglichkeit, zur Akkumulation von T-Zellen im Gewebe beitragen können. Die Regulation dieser Retentionsmechanismen im Rahmen der T-Zell-Aktivierung im entzündeten Gewebe ist Gegenstand unserer aktuellen Arbeiten.

Entzündetes Synovialgewebe als Überlebensnische

Die Mechanismen, die zur Akkumulation von T-Zellen im entzündeten Gelenk

führen, sind bisher wenig charakterisiert. Sphingosin-1-Phosphat wird im entzündeten Synovialgewebe von RA-Patienten stark exprimiert [9]. Andererseits zeigen T-Zellen aus der Synovialflüssigkeit eine signifikant niedrigere CCR7-Expression als zirkulierende Memory-T-Zellen, so dass die Herunterregulation dieses Rezeptors im Zusammenhang mit den hohen Konzentrationen von Sphingosin-1-Phosphat tatsächlich auch zur Retention der T-Zellen in der Synovia beitragen könnte [10]. Daneben fand sich auf aus arthritischen Gelenken isolierten CD4-positiven T-Zellen eine erhöhte Expression der Chemokinrezeptoren CCR2, CCR4, CCR5, CXCR3, CXCR4 und CXCR6. Die Liganden konnten immunhistochemisch im entzündeten Synovialgewebe nachgewiesen werden. Daher könnten auch diese Chemokine aktiv an der Retention von T-Zellen in der entzündeten Synovia beteiligt sein [10].

Inwiefern auch die bei einem Teil der RA-Patienten beobachtete Bildung von lymphoiden Strukturen mit den Charakteristika von Keimzentren innerhalb der entzündeten Synovia die T-Zell-Akkumulation begünstigt, ist unklar. Im Modell der Kollagen-induzierten Arthritis führte die Blockade von CXCL13, einem B-Zell-Chemoattraktant, zur Hemmung der ektopen Lymphogenese und Verringerung der Krankheitsaktivität, die jedoch nicht mit der Hemmung der Autoantikörperproduktion erklärt werden konnte [11].

Ein weiterer interessanter Kandidat, der möglicherweise die Retention von T-Zellen in der entzündeten Synovia vermittelt, ist der CCR6-Ligand CCL20/MIP1 α . CCR6 wird auf pathogenen Th17-positiven T-Zellen, aber auch auf regulatorischen T-Zellen besonders hoch exprimiert [12, 13, 14]. Der Ligand CCL20 wird von Synoviozyten in arthritischen Gelenken produziert. Die Blockade von CCR6 konnte den Beginn der spontanen Arthritis in der SKG-Maus verzögern. Es wäre interessant herauszufinden, ob die CCR6-Blockade auch nach Beginn der Erkrankung wirksam ist [15].

Neben der Retention scheint die lokale T-Zell-Expansion zur Akkumulation oligoklonaler T-Zellen im entzündlich veränderten Synovium beizutragen [16]. So

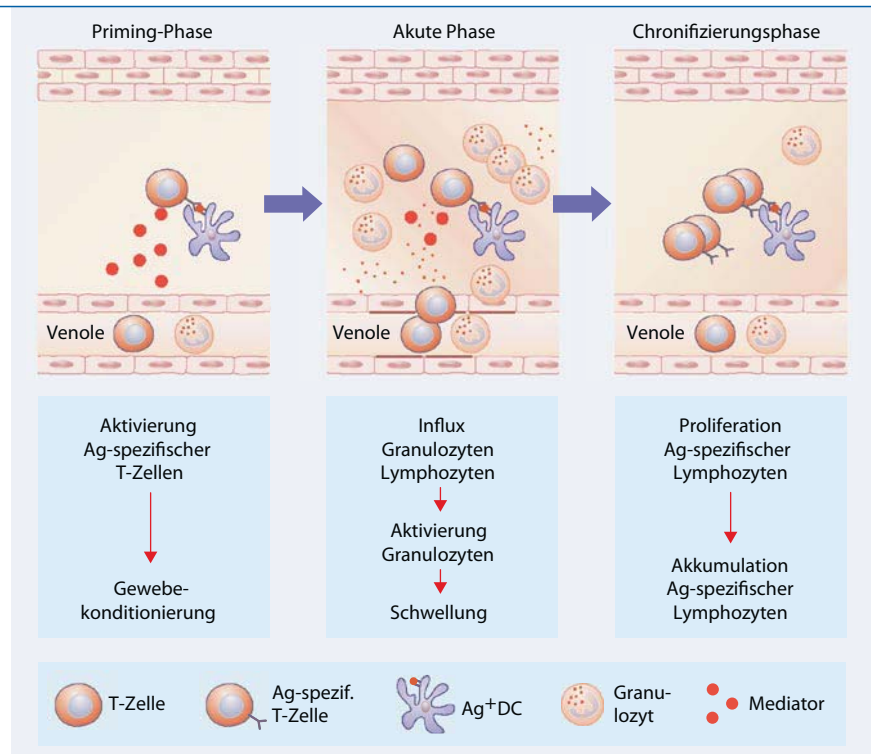


Abb. 2 ▲ Sequenzielle Regulation der T-Zell-Einwanderung im Rahmen der DTH. In der T-Zell-abhängigen DTH wandern in der Priming-Phase wenige antigenspezifische (*Ag-spez.*) T-Zellen in das Gewebe. Die Aktivierung durch antigenbeladene dendritische Zellen (*Ag⁺DC*) führt zur Freisetzung von Mediatoren, die direkt und indirekt die „Stickiness“ des Endothels erhöhen. Dies begünstigt die Einwanderung von Granulozyten und Lymphozyten. Die Aktivierung der Granulozyten führt zu einer ausgeprägten Lokalreaktion in der akuten Phase. In der Chronifizierungsphase dominieren die Lymphozyten das Infiltrat, bedingt durch lokale Proliferation

konnte die Expression des Proliferationsmarkers Ki67 bei einem Teil der im Synovialgewebe befindlichen T-Zellen nachgewiesen werden [17]. Darüber hinaus scheint auch ein verlängertes Überleben von T-Zellen zur Akkumulation im entzündlich veränderten Gelenk beizutragen. Ein Hinweis darauf ist der Befund, dass synoviale T-Zellen von RA-Patienten gegen Apoptosesignale resistent sind und verstärkt antiapoptotische Proteine wie Bcl-x_L exprimieren [18]. Daneben tragen Stromazellen und insbesondere die synovialen Fibroblasten über die Freisetzung spezifischer Mediatoren zum verlängerten Überleben der chronisch aktivierten T-Zellen im entzündeten Gelenk bei. Von Synovialzellen produziertes Interleukin- (IL-)15 kann beispielsweise synoviale T-Zellen aktivieren und zur Proliferation anregen [19]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass im entzündeten Gelenk produzierte Chemokine wie CXCL12 ebenfalls die aktivierungsinduzierte T-Zell-Apoptose verhindern [20].

— **Das chronisch entzündete Gelenk des RA-Patienten stellt somit eine zusätzliche Überlebensnische für langlebige Effektor-T-Zellen dar.**

Spezifische Retentionsmechanismen halten dabei die T-Zellen an einem Ort, an dem durch lokale Stromazellen oder ektoper Lymphfollikel innerhalb der entzündeten Synovia zusätzliche Überlebenssignale zur Verfügung gestellt werden.

Das Überleben von langlebigen Plasmazellen in entzündetem Nierengewebe und im Knochenmark von NZB/W-Mäusen, die ein dem humanen systemischen Lupus erythematoses ähnliches Krankheitsbild entwickeln, scheint auf ähnliche Weise kontrolliert zu sein. Welche Faktoren das Überleben der Plasmazellen in den Nieren begünstigen, ist nicht bekannt. Im Knochenmark spielen von Stromazellen produzierte Zytokine wie IL-6 und TNF- α zusammen mit dem CXCR4-Liganden CXCL12 und CD44 eine wesentliche Rolle [21, 22]. Die durch besondere Wachs-

tums- bzw. Überlebensfaktoren vermittelte Langlebigkeit macht diese Plasmazellen besonders resistent gegenüber immunsuppressiven Therapieansätzen.

Fazit für die Praxis

Die Aufklärung der interzellulären Netzwerke, die Retention und lokales Überleben der T-Zellen, insbesondere des besonders pathogenen Th17-Subsets, im chronisch entzündeten Gelenk begünstigen, birgt das Potenzial für neue therapeutische Ansätze für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Von besonderem Interesse scheint einerseits die Interaktion von CCL20 mit CCR6, andererseits die Interferenz mit der ektopen Lymphneogenese zu sein.

Korrespondenzadresse

Dr. U. Syrbe

Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin 12200 Berlin
uta.syrbe@charite.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Sigmundsdottir H, Butcher EC (2008) Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. *Nat Immunol* 9:981–987
- Siewert C, Menning A, Dudda J et al (2007) Induction of organ-selective CD4(+) regulatory T cell homing. *Eur J Immunol* 37:978–989
- Doebis C, Siegmund K, Loddenkemper C et al (2008) Cellular players and role of selectin ligands in leukocyte recruitment in a T-cell-initiated delayed-type hypersensitivity reaction. *Am J Pathol* 173:1067–1076
- Siegmund K, Feuerer M, Siewert C et al (2005) Migration matters: regulatory T cell compartmentalization determines suppressive activity in vivo. *Blood* 106:3097–3104
- O'Connor RA, Prendergast CT, Sabatos CA et al (2008) Cutting edge: Th17 cells facilitate the entry of Th17 cells to the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 181:3750–3754
- Feuerer M, Eulenburg K, Loddenkemper C et al (2006) Self-limitation of Th1-mediated inflammation by IFN-gamma. *J Immunol* 176:2857–2863
- Debes GF, Arnold CN, Young AJ et al (2005) Chemokine receptor CCR7 required for T lymphocyte exit from peripheral tissues. *Nat Immunol* 6:889–894
- Ledgerwood LG, Lal G, Zhang N et al (2008) The sphingosine 1-phosphate receptor 1 causes tissue retention by inhibiting the entry of peripheral tissue T lymphocytes into afferent lymphatics. *Nat Immunol* 9:42–53
- Kitano M, Hla T, Sekiguchi M et al (2006) Sphingosine 1-phosphate/sphingosine 1-phosphate receptor 1 signaling in rheumatoid synovium: regulation of synovial proliferation and inflammatory gene expression. *Arthritis Rheum* 54:742–753
- Burman A, Haworth O, Hardie DL et al (2005) A chemokine-dependent stromal induction mechanism for aberrant lymphocyte accumulation and compromised lymphatic return in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 174:1693–1700
- Zheng B, Ozen Z, Zhang X et al (2005) CXCL13 neutralization reduces the severity of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 52:620–626
- Pene J, Chevalier S, Preisser L et al (2008) Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 180:7423–7430
- Lim HW, Lee J, Hillsamer P et al (2008) Human Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3+ regulatory T cells. *J Immunol* 180:122–129
- Kleinewietfeld M, Puentes F, Borsellino G et al (2005) CCR6 expression defines regulatory effector/memory-like cells within the CD25+CD4+ T-cell subset. *Blood* 105:2877–2886
- Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M et al (2007) Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 204:2803–2812
- Fazou C, Yang H, McMichael AJ et al (2001) Epitope specificity of clonally expanded populations of CD8+ T cells found within the joints of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 44:2038–2045
- Krenn V, Schalhorn N, Greiner A et al (1996) Immunohistochemical analysis of proliferating and antigen-presenting cells in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatol Int* 15:239–247
- Salmon M, Scheel-Toellner D, Huissoon AP et al (1997) Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium. *J Clin Invest* 99:439–446
- McInnes IB, Gracie JA (2004) Interleukin-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 4:392–397
- Nanki T, Hayashida K, El-Gabalawy HS et al (2000) Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol* 165:6590–6598
- Cassese G, Arce S, Hauser AE et al (2003) Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *J Immunol* 171:1684–1690
- Moser K, Tokoyoda K, Radbruch A et al (2006) Stromal niches, plasma cell differentiation and survival. *Curr Opin Immunol* 18:265–270

Neue Früherkennungsmethode für Rheuma

Ca. 1 % der Bevölkerung leidet unter rheumatoide Arthritis. Meist beginnt die Erkrankung mit ersten Entzündungen an den Fingergelenken. Werden sie rechtzeitig entdeckt und eine Therapie begonnen, stehen die Chancen gut, dass es nicht zu Gelenkschäden kommt. Wissenschaftler der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB), Institut Berlin, haben nun eine Früherkennungsmethode entwickelt. Ihr optisches Rheuma-Bildgebungsverfahren arbeitet mit einem Fluoreszenz-Farbstoff, der von nahinfrarotem Licht (NIR-Licht) angeregt wird. Sammelt sich der Farbstoff an bestimmten Gelenken, dann ist das ein Hinweis auf einen Rheumaherd.

Da der zurzeit noch verwendete Farbstoff passiv mit dem Blut mitschwimmt, liefert eine hochempfindliche, bildhafte Detektion des Fluoreszenzlichtes Aufschluss über die Stärke der Durchblutung am jeweiligen Ort; in einem Rheumaherd ist die Durchblutung höher als in gesundem Gewebe. Noch besser ist es, wenn man einen Farbstoff einsetzt, der nicht passiv im Blut mitschwimmt, sondern eine spezifische Wechselwirkung mit entzündlichen Prozessen eingeht. Mit dem Verfahren können Rheumaherde früher als mit einem Röntgengerät und preiswerter als mit einem Kernspintomographen entdeckt werden. Weil die aktuelle Studie vielversprechende Ergebnisse liefert, soll bald eine multizentrische klinische Studie folgen, an der bundesweit mehrere Kliniken beteiligt sein werden.

Quelle:
*Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB),
www.ptb.de*