



DR. CHIARA ROMAGNINI (35)

Post-Doktorandin im Arbeitsbereich Klinische Immunologie am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum, Berlin
romagnani@drfz.de

HINTERGRUND

Zellen des Immunsystems können normalerweise zwischen »selbst« und »fremd« unterscheiden und greifen daher Gewebe des eigenen Körpers nicht an. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) funktioniert diese Toleranz gegenüber dem körpereigenen Gewebe nicht - mit der Konsequenz, dass Immunzellen wie T- und B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Makrophagen aktiviert und lösliche Botenstoffe (Zytokine) ausgeschüttet werden können.

In vielen Studien wurde bisher überwiegend die Rolle der T- und B-Lymphozyten untersucht. Dagegen gibt es nur wenige Daten dazu, wie NK-Zellen zur Entstehung und Aufrechterhaltung der RA-Erkrankung beitragen. Ziel dieses Projekt war herauszufinden, welche Mechanismen zur Aktivität von NK-Zellen beitragen können. Dabei wurde festgestellt, dass Zytokine einen wesentlichen Einfluss auf die Funktionalität von NK-Zellen haben, und dass RA-Patienten hoch funktionale NK-Zellen aufweisen.

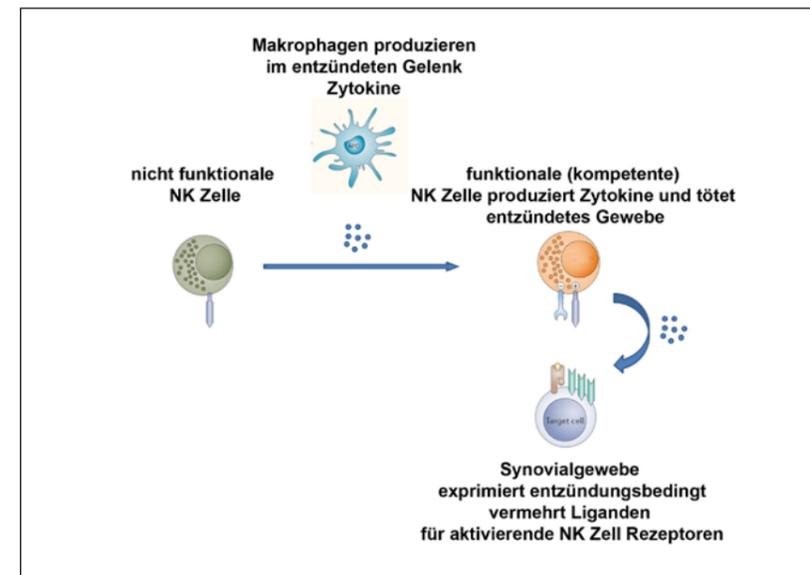
Die Ergebnisse helfen zu verstehen, welche autoreaktiven Prozesse eine RA fördern. Weitere Untersuchungen könnten dazu führen, diese Prozesse in Zukunft gezielt zu unterbrechen und körpereigene Angriffe auf das Immunsystem zu verhindern.

WELCHE ROLLE SPIELEN NATÜRLICHE KILLERZELLEN BEI BEGINNENDER ODER ANHALTENDER AUTOIMMUNITÄT?

DAS START-UP FORSCHUNGSPROJEKT

NK-Zellen exprimieren inhibierende und aktivierende Rezeptoren, über die sie hemmende und stimulierende Signale erhalten. Ein hemmendes Signal wird durch MHC-1-Moleküle ausgelöst, die auf allen körpereigenen Zellen vorhanden sind. Sie stehen für das »selbst« im Selektionsmechanismus des Immunsystems. Gesunde körpereigene Zellen sind somit vor dem Angriff durch NK-Zellen geschützt. Zu den inhibierenden Rezeptoren gehören die Killerzell-Immunglobulin-artigen Rezeptoren (KIRs) sowie ein Rezeptor namens CD92/NKG2A. Aktivierende Signale werden durch Moleküle ausgelöst, die als Antwort auf zellulären Stress z.B. infolge einer Entzündung oder einer bösartigen Veränderung auf Körperzellen hochreguliert werden.

Es existieren auch NK-Zellen, die keinen einzigen bisher bekannten inhibierenden Rezeptor besitzen. In diesem Zustand können sie »selbst« nicht von »fremd« unterscheiden. Dennoch greifen diese potenziell autoreaktiven Zellen körpereigene Zellen nicht an. Die Expression inhibierender Rezeptoren auf NK Zellen ist also Voraussetzung dafür, dass NK-Zellen funktional kompetent sind. Das heißt, sie können andere Zellen töten.



Da Zytokine für das Entzündungsgeschehen im Gelenk von RA-Patienten spezifisch sind, wurde in diesem Projekt die Wirkung von Zytokinen auf NK-Zellen in Zellkulturen beobachtet. Die vergleichende Analyse von NK-Zellen gesunder Spender bestätigte zunächst, dass NK-Zellen, die keine inhibierenden Rezeptoren aufweisen, weniger gut in der Lage sind, andere Zellen zu töten als NK-Zellen mit inhibierendem Rezeptor. Beide Arten von NK-Zellen konnten sich aber nach Stimulation mit Zytokinen vermehren und selbst Zytokine produzieren, die für die Pathogenese der RA von Bedeutung sind. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Zytokine die Expression von inhibierenden Rezeptoren auf dafür negative Zellen veranlassen. Infolgedessen erlangen diese NK-Zellen ihre funktionale Kompetenz und können andere Zellen töten.

Außerdem wurden in diesem Projekt NK-Zellen aus der Gelenkflüssigkeit von Rheumapatienten analysiert. Ziel sollte sein herauszufinden, ob NK-Zellen von RA-Patienten eine fehlende Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen aufweisen, ob sie funktional sind und so zur Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie der RA beitragen können. Es zeigte sich, dass alle NK-Zellen aus der Gelenkflüssigkeit von RA-Patienten mindestens einen

inhibierenden Rezeptor besaßen und hoch zytotoxisch waren. Es ist wahrscheinlich, dass die Zytokine die Expression der inhibierenden Rezeptoren induzieren.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse: Nicht funktionale NK-Zellen können sich unter Entzündungsbedingungen zu funktionalen NK-Zellen entwickeln. NK-Zellen aus der Gelenkflüssigkeit von Rheumapatienten sind hoch funktional und können somit zum Entzündungsprozess beitragen. In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob Synovialgewebe von RA-Patienten vermehrt Liganden produziert, die an den aktivierenden Rezeptor der NK-Zelle binden. Es besteht noch Forschungsbedarf, um endgültig zu verstehen, weshalb NK-Zellen körpereigene Zellen angreifen und inwiefern sie an der Entstehung und Aufrechterhaltung der RA beteiligt sind.

Aktuell sind keine weiteren Forschungsprojekte zu NK-Zellen bei Autoimmunität geplant. Die Integration eines Projektes zur Rolle von NK-Zellen bei Transplantation in den Sonderforschungsbereich (SFB) 650 ist beantragt.

Zytokine aus entzündeten Gelenken können auf nicht funktionalen NK-Zellen die Expression inhibierender Rezeptoren induzieren. Die so aktivierten NK-Zellen werden hoch funktional, produzieren selbst Zytokine und können Gewebe töten, womit sie zur Gelenkerstörung beitragen.

LITERATUR

Raulet, D H et al (2006): Self-tolerance of natural killer cells, *Nat Rev Immunol* 6:520-531

Johansson, S et al (2005): NK cells: elusive players in autoimmunity, *Trends Immunol* 26:613-618