

7 Zusammenfassung

7.1 *Chemotaxis von IgG-sezernierenden Zellen*

Plasmazellen sind als Produzenten von Antikörpern wichtige Effektorzellen der humoralen Immunität. Diese Antikörper sezernierenden Zellen (ASC) migrieren von den sekundären lymphatischen Organen (z.B. Milz), wo sie entstehen, ins Knochenmark und in chronisch entzündete Gewebe. Dort können sie persistieren und sorgen dadurch für die Aufrechterhaltung von Antikörpertitern. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Immunglobulin G (IgG) sezernierende ASC, die nach einer Sekundärimmunisierung entstehen, im Gegensatz zu solchen, die in der Primärimmunisierung entstehen, ins Knochenmark wandern. Diese Fähigkeit ist intrinsisch reguliert und vollzieht sich zum größten Teil innerhalb eines eng begrenzten Zeitraumes, nämlich zwischen Tag 3 und Tag 6 nach der Immunisierung. Zu diesem Zeitpunkt läßt sich bei den IgG-ASC mit den Chemokinen CXCL9, CXCL10 und CXCL11 sowie CXCL12 Chemotaxis auslösen. Bei den drei erstgenannten handelt es sich um die Liganden des Chemokinrezeptors CXCR3, die als inflammatorische Chemokine gelten. CXCL12 dagegen gehört zur Gruppe der homöostatischen Chemokine und aktiviert CXCR4. Die Chemotaxis der ASC zu diesen Chemokinen ist transient und entspricht zeitlich der Translokationsphase der Zellen von der Milz ins Knochenmark. Während die ASC aus Milz und Knochenmark am Tag 6 nach der Sekundärimmunisierung noch zu CXCR3- und CXCR4-Liganden migrieren, läßt sich an Tag 12 mit keinem der vier Chemokine eine Migration auslösen. CXCR4 wird zu diesem Zeitpunkt allerdings weiterhin an der Oberfläche der Plasmazellen exprimiert. Dies deutet darauf hin, dass CXCL12 neben der Auslösung von Chemotaxis weitere Funktionen bei Plasmazellen besitzt. Der CXCR3-Ligand CXCL10 wird vermehrt im chronisch entzündeten Gewebe von Mäusen mit einer Antikörper-vermittelten Autoimmunerkrankung exprimiert, die dem Systemischen Lupus Erythematodes ähnlich ist. Er spielt daher mit großer Wahrscheinlichkeit eine Rolle bei der Rekrutierung von ASC ins entzündete Gewebe.

Die wesentlichen Resultate dieser Arbeit wurden publiziert (169). Zusammen mit anderen kürzlich veröffentlichten Studien (93, 120, 124) ergibt sich das in Abb. 23 schematisch dargestellte Bild der Migration von Antikörper sezernierenden Zellen (116).

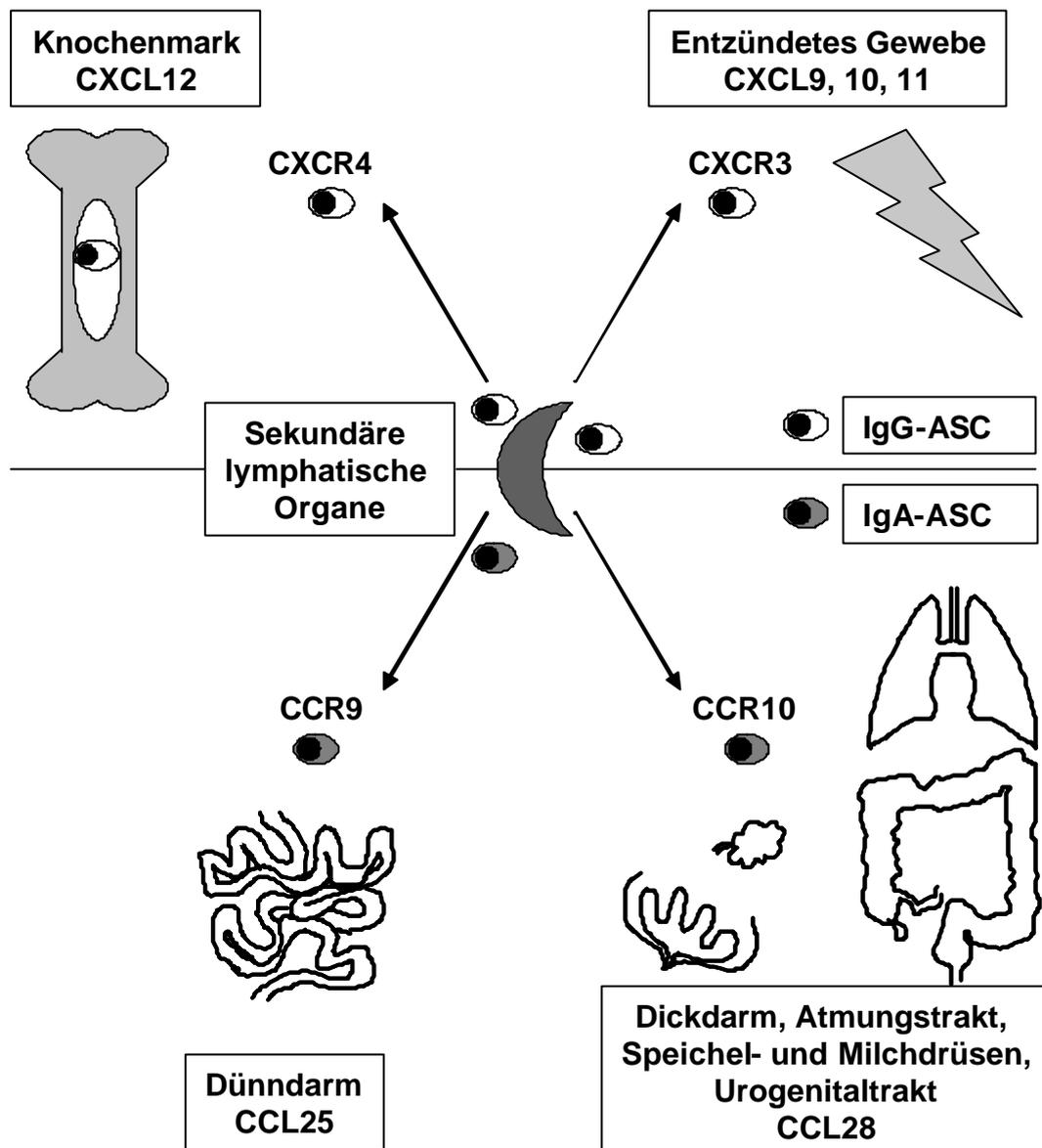


Abbildung 23: Die Rolle von Chemokinen bei der Koordination der Migration von ASC im Körper.

IgG-ASC migrieren zu anderen Chemokinen als IgA-ASC. Dadurch kommen Unterschiede in der Verteilung dieser ASC im Organismus zustande. CXCR4 auf den ASC spielt eine bedeutende Rolle bei der Akkumulation der IgG-ASC im Knochenmark (124). CXCR3 ist an der Rekrutierung dieser Zellen ins entzündete Gewebe beteiligt (169). Die IgA-ASC tragen CCR9 und CCR10 an ihrer Oberfläche, die für das Homing dieser Zellen in mucosale Epithelien verantwortlich sind. Der CCR9-Ligand CCL25 wird vom Dünndarmepithel gebildet (120), während CCL28, der Ligand von CCR10, die IgA-ASC in den Dickdarm, das Bronchialepithel, in exokrine Drüsen und den Urogenitaltrakt dirigiert (93).

7.2 Summary

7.2.1 Chemotaxis of IgG secreting cells

Plasma cells are antibody-secreting cells (ASC). Therefore they are important effector cells of the humoral immune system. The ASC are generated in secondary lymphoid organs, e.g. the spleen. From there they migrate to the bone marrow and to inflamed tissues, where they can persist and secrete antibodies. The results of this work suggest that immunoglobulin G (IgG)-secreting ASC generated after secondary immunization migrate to the bone marrow. In contrast, IgG-secreting cells that evolve after primary immunization do not appear in the bone marrow. The migration appears to be an intrinsically regulated feature of the ASC and happens within a narrow time window between day 3 and day 6 after immunization. At that time the IgG-ASC migrate toward the chemokines CXCL9, CXCL10, CXCL11 and CXCL12. Functionally, CXCL12 belongs to the group of homeostatic chemokines. It is the only known ligand for the chemokine receptor CXCR4. The other three chemokines share a common receptor called CXCR3. The chemotaxis of IgG-ASC toward all four chemokines is restricted to the period of their emigration from the spleen and migration into the bone marrow. At day 6 after secondary immunization the ASC from spleen as well as from bone marrow migrate toward CXCR3 and CXCR4-ligands. In contrast, bone marrow cells at day 12 have lost their chemotactic responsiveness to these chemokines. Despite this, CXCR4 is still detectable at the surface of these plasma cells, suggesting additional functions besides the induction of chemotaxis. The CXCR3-ligand CXCL10 is expressed in chronically inflamed tissues of autoimmune NZB/W-mice. These mice develop symptoms similar to Systemic Lupus Erythematosus. Autoantibodies contribute crucially to the pathogenesis of this disease. It is very likely that CXCL10 recruits ASC to these sites of chronic inflammation.

Partly the results obtained in this study have been published (169). Figure 24 shows a schematic summary of the facts that are known about the migration of ASC (116). The other recent publications in that field are also taken into account (93, 120, 124).

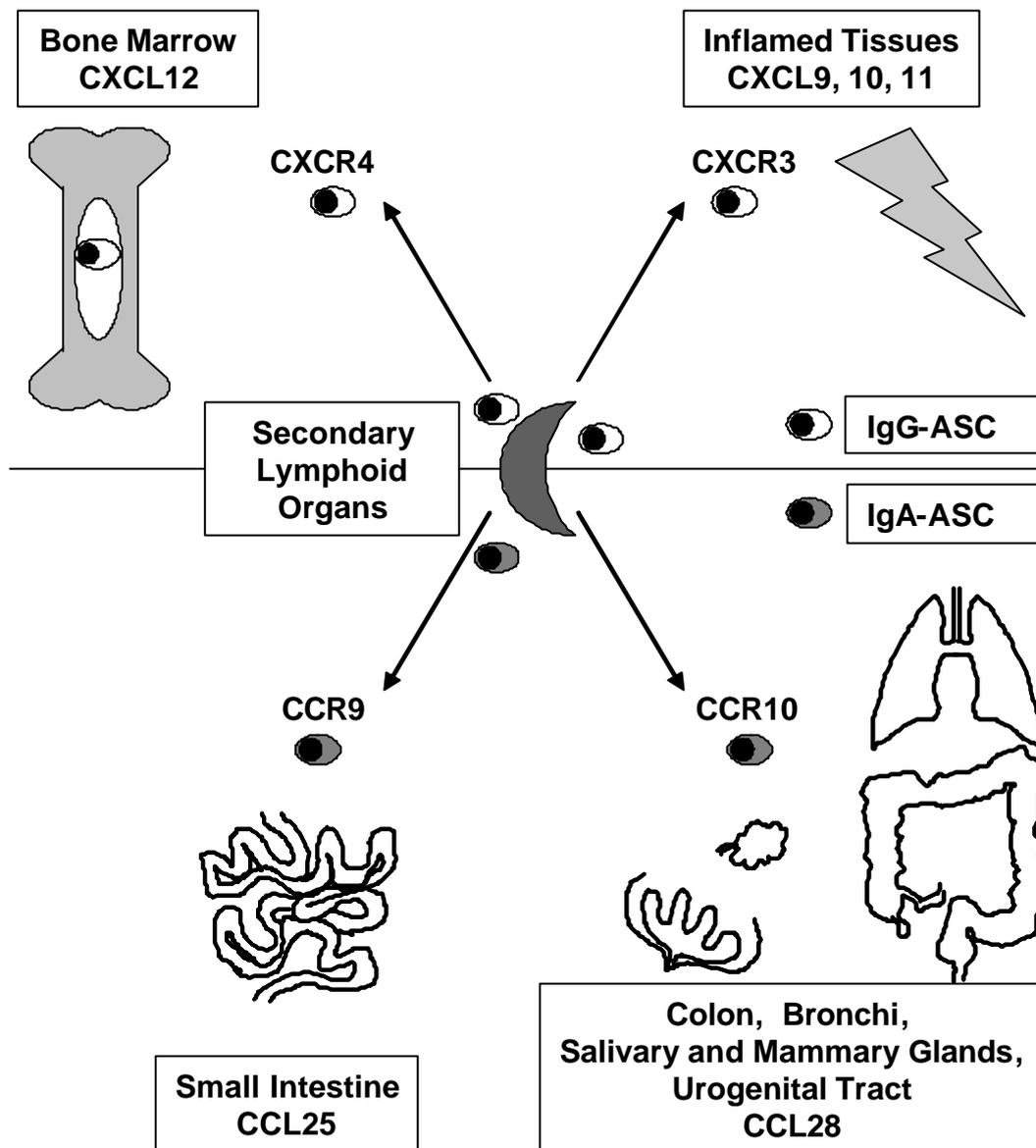


Figure 24: The role of chemokines in coordinating ASC migration in the body.

The chemokines that attract IgG-ASC differ from the ones that attract IgA-ASC. This results in a different distribution of the two types of ASC in the body. CXCR4 is crucial for the accumulation of IgG-ASC in the bone marrow (124). CXCR3 recruits these cells into inflamed tissues (169). CCR9 and CCR10 are responsible for the homing of IgA-ASC to mucosal epithelia. CCL25, the ligand for CCR9, is expressed in the small intestine (120) while CCL28 (ligand for CCR10) directs IgA-ASC into the colon and the bronchopulmonary tree as well as to salivary and mammary glands and the urogenital tract (93).