

## **2 Einleitung**

### **2.1 Das Immunsystem**

Säugetiere besitzen zum Schutz vor Pathogenen ein aus vielen Zelltypen und Organen bestehendes Immunsystem. Die Zellen des Immunsystems umfassen z. B. Granulozyten, Monozyten, T-Zellen, B-Zellen und andere. Zu den primären und sekundären Organen des Immunsystems gehören Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Thymus und Peyersche Plaques. Man unterteilt schematisch in angeborene und erworbene Immunität. Die angeborene Immunität umfasst unspezifische Abwehrmechanismen und arbeitet mit relativ geringer Effektivität, greift aber sehr schnell und beseitigt vermutlich die meisten Mikroben, bevor sie Krankheiten auslösen können. Für andere Erreger wiederum sind die spezifischen Abwehrmechanismen der erworbenen Immunität nötig, um den Wirt vor Schaden zu bewahren. Fehlregulation des Immunsystems kann jedoch zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen führen. Zur Übersicht siehe allgemeine Lehrbücher der Immunologie wie z.B. [1].

### **2.2 Antikörper**

Zur Bekämpfung von Pathogenen besitzt das Immunsystem verschiedene Effektormechanismen. Die Effektivität der Bekämpfung hängt hierbei wesentlich davon ab, ob ein Pathogen spezifisch erkannt werden kann. Die spezifische Erkennung wird möglich durch Antigenrezeptoren auf der Oberfläche von Lymphozyten, dies sind der T-Zellrezeptor und der B-Zellrezeptor (Antikörper oder Immunglobulin). Nach ihrer Aktivierung durch Antigen und kostimulatorische Signale kann eine B-Zelle Antikörper sezernieren. Diese löslichen Antikörper finden sich in verschiedenen Körperflüssigkeiten in Konzentrationen im Bereich von einigen mg/ml und sind von entscheidender Bedeutung für die Abwehr vieler Pathogene, speziell bei der Bekämpfung wiederkehrender Infektionen [1-3]. Autoantikörper tragen zur Pathogenese vieler Autoimmunerkrankungen bei [4-9]. Der Grundbaustein eines Immunglobulins ist ein Dimer aus zwei leichten und zwei schweren Aminosäureketten. Sie bilden zusammen eine konstante und zwei

identische variable Regionen des Antikörpers. Die konstanten Regionen bestimmen die Antikörperklasse (Isotyp), z.B. IgM, IgG1, IgA. Die verschiedenen Antikörperklassen unterscheiden sich in Plazentagängigkeit, Art der Effektorfunktionen und Valenz. Die beiden variablen Regionen sind für jede B-Zelle und ihre Nachkommen spezifisch. Sie bilden die Antigenbindungsstelle und bestimmen damit das Antigen und die Affinität der Antigen-Antikörper-Bindung. Antikörper im Serum neutralisieren bakterielle Toxine, binden an Viren, Bakterien und Parasiten und aktivieren hierdurch Komplementreaktionen oder verstärken zelluläre Immunantworten. Nach Kontakt mit einem bestimmten Antigen können Antikörper, die dieses Antigen spezifisch erkennen, langfristig gebildet werden und dadurch vor wiederkehrenden Infektionen schützen. Die Ausbildung dieses humoralen Antikörper-Gedächtnisses ist von entscheidender Bedeutung zur Ausbildung eines wirksamen Impfschutzes [2, 3]. Allerdings sind Antikörper auch an der Pathogenese vieler Autoimmunkrankungen beteiligt [4, 5, 7].

### **2.3 Plasmazellen**

Antikörper werden ausschliesslich von B-Zellen verschiedener Differenzierungsstadien produziert. Die Reifung dieser Zellen findet zunächst im Knochenmark statt [10-12]. Reife B-Zellen finden sich in verschiedenen sekundären lymphatischen Geweben und im Blut. Diese Zellen prägen Antikörper der Klasse IgM und IgD auf ihrer Oberfläche aus [1, 13]. Aktivierung durch Antigen zusammen mit geeigneten kostimulatorischen Signalen, z.B. Zytokinen führt zur Differenzierung zur Antikörper-sezernierenden Plasmazelle [14-19] und, bei vorhandener T-Zell-Hilfe, zur Initiierung einer Keimzentrumsreaktion und der Bildung von Gedächtnis B-Zellen [20, 21]. Beide Vorgänge können begleitet werden von einem Wechsel der Antikörperklasse.

Die Differenzierung zu Plasmazellen wird normalerweise in Follikeln der sekundären lymphatischen Organe (z.B. Milz, Lymphknoten) initiiert. In Erkrankungen wie z.B. Rheumatoider Arthritis kann die Aktivierung von B-Zellen und wahrscheinlich auch ihre Differenzierung in Plasmazellen auch in entzündeten Gewebe, z.B. Synovium [22] stattfinden. Die aktivierte B-Zelle teilt sich und beginnt

mit der Sezernierung von Antikörpern. Diese direkten Plasmazell-Vorläufer können als Plasmablasten bezeichnet werden. Bei der reifen Plasmazelle handelt es sich um eine terminal differenzierte, sich nicht mehr teilende Zelle, die mehrere Tausend Antikörpermoleküle pro Sekunde in ihre Umgebung abgibt [23].

Die Mehrzahl der im Verlauf einer Immunreaktion gebildeten Plasmazellen leidet nach wenigen Tagen im extrafollikulären Bereich der sekundären lymphatischen Organe Apoptose ein und stirbt [24, 25]. Zumindest ein Teil der im Verlauf von Gedächtnis-Immunantworten gebildeten Plasmazellen wandert in das Knochenmark; hier werden noch Monate bis Jahre [26-29] später solche Zellen gefunden. Es handelt sich um langlebige Plasmazellen [30], deren Halbwertszeit in der Maus etwa sechs Monate beträgt und die vermutlich wesentlich an der Aufrechterhaltung des humoralen Antikörper-Gedächtnisses beteiligt sind [15, 31-33].

Obwohl im Verlauf von Immunreaktionen ständig neue Plasmazellen gebildet werden und ein Teil dieser Zellen sehr lange überleben kann, nimmt ihre Gesamtzahl im Verlauf der Zeit im Erwachsenenalter weder bei Mäusen noch beim Menschen wesentlich zu [34, 35]. Dies deutet darauf hin, dass das Gleichgewicht zwischen neu gebildeten und sterbenden Plasmazellen streng reguliert ist.

Aktivierung, Proliferation, Klassenwechsel und Überleben der verschiedenen B-Zell-Differenzierungsstadien hängen von Signalen in ihrer Umgebung ab, z.B. durch Zytokine und von Zell-Zell-Kontakt vermittelten Signalen wie z.B. CD40-CD40-Ligand Interaktion [36-38]. Daher ist die Wanderung von B-Zellen in verschiedene Organe und bestimmte Gewebestrukturen wichtig für ihre Funktion. Ihre Wanderung wird reguliert durch das Zusammenspiel verschiedener Paare von Adhäsionsmolekülen sowohl auf den B-Zellen als auch auf Zellen ihrer Umgebung [39]. Die wandernden Zellen prägen ausserdem Chemokin-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche aus, die ihnen erlauben gerichtet gegen Konzentrations-Gradienten bestimmter Chemokine zu wandern [40-44]. Dies ermöglicht eine zielgerichtete Zellwanderung. Chemokine sind kleine Proteine die von einer Reihe von Zelltypen, z.B. Monozyten Lymphozyten oder von Stromazellen gebildet werden. Oftmals sind einzelne Chemokine entscheidend für die Wanderung einer Zellart in ein bestimmtes Gewebe. Man unterscheidet schematisch entzündliche Chemokine,

welche in entzündeten Geweben in verstärkter Masse gebildet werden und homöostatische Chemokine, welche die Gewebsverteilung der verschiedenen Zellarten im physiologischen Zustand, z.B. in den Lymphknoten, entscheidend beeinflussen [43, 45]. Das Chemokin BLC ist z.B. besonders wichtig für die Lokalisation von B-Zellen in Lymphfollikeln und für die Organisation lymphatischer Gewebe [46, 47].

#### **2.4 Das NZB/W Mausmodell für systemische Lupus erythematoses (SLE).**

Defekte des Immunsystems können zur Bildung von Autoimmunerkrankungen führen. An deren Pathogenese sind oftmals Autoantikörper beteiligt. Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) spielen Autoantikörper eine entscheidende Rolle im Verlauf der Erkrankung [8, 48, 49]. Die Ablagerung von Antikörper-Antigen-Komplexen in der Niere führt zu chronischer Nephritis und war vor der Entwicklung geeigneter Medikamente oftmals letal. Ein Hauptbestandteil dieser Komplexe sind Antikörper gegen Doppelstrang-DNA, die oftmals auch als diagnostisches Kriterium benutzt werden [50].

SLE ist eine systemische, chronisch-entzündliche Erkrankung, die zu der Krankheitsgruppe der Kollagenosen zählt. In Mitteleuropa leiden etwa 20 von 100 000 Einwohnern an dieser Erkrankung. Am häufigsten sind Frauen betroffen, die etwa 9 von 10 Erkrankten ausmachen. Die Erkrankung beginnt oftmals zwischen dem 25-35 Lebensjahr [51-53].

Die erste Generation einer Kreuzung zwischen New Zealand Black (NZB) und New Zealand White (NZW) Mäusen, kurz NZB/W, entwickelt ab einem Alter von ca. 3-5 Monaten dem SLE sehr ähnliche Symptome und wird häufig als Mausmodell für diese Erkrankung benutzt [54-59]. Alle weiblichen Tiere entwickeln eine starke Form der Erkrankung, männliche Tiere sind nur schwächer betroffen. Wie beim Menschen geht die Entstehung der Erkrankung einher mit stark erhöhten Gesamt-Serum-Antikörpertitern und der Produktion von Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörpern und einer hieraus resultierenden Immunkomplex-Nephritis.