

5. Diskussion

Es ist allgemein anerkannt, daß B-zelluläre Störungen wesentlich an der Pathogenese des primären SS beteiligt sind. Als Indikatoren hierfür gelten die B-zelluläre Überaktivität mit: Hypergammaglobulinämie [Yamoaka et al. 1989; Bohnhorst et al. 2002], zirkulierenden Immunkomplexen, Nachweis von Autoantikörpern in Serum und Speichel [Fox 1996; Jonsson et al. 2001], relevantem Anteil von B- und Plasmazellen im entzündlichen Gewebeeinfiltrat, chronischer poly/oligoklonaler B-Zell-Proliferation [Shokri et al. 1993; Bodeutsch et al. 1993; Bahler & Swerdlow 1998] mit konsekutiver lymphoepithelialer Läsion, Ausbildung ektooper Keimzentren-ähnlicher Strukturen [Stott et al. 1998; Salomonsson 2003; Larsson 2005] und, letztendlich, erhöhtem Lymphomrisiko [Kassan et al. 1978; Hansen et al. 2005b].

Darüber hinaus weisen Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen darauf hin, daß sich B-zelluläre Störungen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in einem, für das jeweilige Krankheitsbild typischen, Muster der peripheren B-zellulären Subpopulationen widerspiegeln [Ebo et al. 1994; Odendahl et al. 2000; Bohnhorst et al. 2001, 2002; Potter et al. 2002; Smith et al. 2004; Sato et al. 2004]. Es kann somit von der Vorstellung ausgegangen werden, daß sich an (re)zirkulierenden Zellen des peripheren venösen Blutes, als einer wichtigen Schnittstelle der lymphozytären Entwicklung / Zirkulation, summatorisch Einflüsse von Differenzierung, Aktivierung, Wanderungsverhalten und Selektion [Dörner & Radbruch 2005] auf die B-Zell-Homöostase nachweisen lassen. Eine detaillierte immunophänotypische Untersuchung der B-Zellen des peripheren Blutes von Patienten mit SS und gesunden Kontrollpersonen stellte daher den Ausgangspunkt vorliegender Arbeit dar.

Im Rahmen dieser Analysen konnte eine charakteristische Verminderung peripherer CD27⁺ Gedächtnis-B-Zellen der Patienten mit SS [Bohnhorst et al. 2001, 2002] bestätigt und, weiterführend, gezeigt werden, daß ihr insbesondere eine Verminderung des Anteils der CD27⁺IgD⁺IgM⁺ B-Zellen zugrunde liegt [Hansen et al. 2002]. Diese Subpopulation entspricht vermutlich einer kürzlich phänotypisch, molekular, und funktionell charakterisierten Fraktion zirkulierender Gedächtnis-B-Zellen (cB2), die sich von den „klassischen“ CD27⁺IgD⁻, IgG⁺ bzw. IgA⁺ Gedächtnis-B-Zellen (cB3) aber auch von den CD27⁻IgD⁺ naiven B-Zellen (cB1) des Blutes unterscheidet [Shi et al. 2003]. Unter physiologischen Bedingungen könnte dieser Fraktion eine besondere Rolle in der Infektabwehr zukommen [Shi et al. 2003], ihre Rolle im Rahmen der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen ist derzeit unklar.

Weitere immunphänotypische und molekulare Untersuchungen individueller B-Zellen wiesen darauf hin, daß die periphere Reduktion der CD27⁺ Gedächtnis-B-Zellen bei Patienten mit SS zumindestens teilweise durch eine präferentielle Akkumulation dieser Zellen im Gewebeeinfiltrat bedingt sein könnte [Hansen et al. 2002, 2003, 2005c]. Dabei bestätigte sich neben klonalen B-Zell-Expansionen, die als Ausdruck der Proliferation in den Keimzentren-ähnlichen Strukturen des ektopen lymphatischen Gewebes [Stott et al. 1999; Salomonsson et al. 2003] gewertet wurden, ein überwiegend polyklonales glanduläres B-Zell-Infiltrat [Gellrich et al. 1999; Hansen et al. 2003] mit Hinweis auf eine positive Selektion über die variablen Abschnitte der Ig-Leichtketten [Kipps et al. 1989; Jacobi et al. 2002] und Länge der _HCDR3 [Hansen et al. 2003]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, daß diesen Bindungsstellen des B-Zell-Rezeptors eine besondere Rolle in der Selektion durch das / die betreffenden (Auto)Antigen(e) im Rahmen der Pathogenese des SS zukommt [Kaschner et al. 2001; Heimbächer et al. 2001]. Zum Beispiel könnte diese Selektion über eine Rheumafaktoraktivität der kodierten B-Zell-Rezeptoren erfolgen [Kipps et al. 1989; Martin et al. 2000].

Analysen zur B-zellulären Chemokinrezeptorexpression und -funktion bei Patienten mit SS erhärteten die Hypothese einer präferentiellen Abwanderung von CD27⁺ Gedächtnis-B-Zellen des Blutes in das entzündete Gewebe [Hansen et al. 2005c]. So könnten insbesondere die CXCR4 und CXCR5-koexprimierenden CD27⁺Gedächtnis-B-Zellen, vermutlich aufgrund einer gegenüber den CD27⁻ naiven B-Zellen höheren intrinsischen migratorischen Kapazität, bevorzugt durch die im entzündeten Drüsengewebe (über)exprimierten korrespondierenden Liganden, CXCL12 und CXCL13 [Amft et al. 2001; Salomonsson et al. 2002], angelockt werden und dort akkumulieren [Hansen et al. 2005c]. Spiegelbildlich fand sich entsprechend eine markante Reduktion peripherer CXCR4⁺CXCR5⁺CD27⁺ Gedächtnis-B-Zellen, nicht aber CXCR4⁺CXCR5⁺CD27⁻ naiver B-Zellen bei Patienten mit SS gegenüber gesunden Kontrollen.

Die im peripheren Blut verbleibenden bzw. (re)zirkulierenden CD27⁺ Gedächtnis-B-Zellen der Patienten mit SS wiesen sowohl Zeichen einer zellulären Überaktivierung als auch Zeichen verschiedener postrekombinatorischer Störungen auf IgV_H-Ebene auf [Hansen et al. 2004, 2005c]. Insbesondere die μ -Transcripte der im Blut zirkulierenden CD27⁺ Gedächtnis-B-Zellen von Patienten mit SS waren ungewöhnlich hoch mutiert [Hansen et al. 2004]. Erstmals konnten individuelle periphere *ex-vivo* CD27⁺ B-Zellen identifiziert werden, die nach dem Ig-Klassenwechsel zu IgA, vermutlich als Hinweis auf eine inkomplette Reifung

bzw. vorzeitige Rezirkulation aus den Keimzentren-ähnlichen Strukturen, noch gleichzeitig mRNA-Transkripte für IgM und IgG enthielten [Hansen et al. 2004]. Auch der Nachweis einer „Gedächtnis-B-Zell-ähnlichen“ CD27⁻ Subpopulation mit mutierten IgV_H-Rearrangements im peripheren Blut der Patienten [Hansen et al. 2002, 2003] könnte im Sinne einer B-zellulären Differenzierungsstörung bei Vorliegen eines SS interpretiert werden.

Insgesamt ließen sich in den vorliegenden Untersuchungen verschiedene Hinweise auf Störungen der B-Zell-Homöostase im Rahmen der Pathogenese des primären SS identifizieren, die insbesondere mit der lymphozytären Gewebeeinfiltration, konsekutiven Formation ektoper lymphatischer Strukturen [Stott et al. 1999; Amft et al. 2001; Salomonsson et al. 2002, 2003; Larsson et al. 2005] und / oder einer gestörten Antigenpräsentation [Tsunawaki et al. 2002; Bolstad et al. 2003; Bave et al. 2005] im Zusammenhang zu stehen scheinen. Inwieweit eine persistierende Virusinfektion [Zinkernagel 1996; Triantafyllopoulou et al. 2004] und / oder abnorme B-Zell-Aktivierung, z. B. über eine gestörte Th1/Th2 Balance [Mitsias et al. 2002; Szodoray et al. 2004] und abnorme BAFF-Stimulation [Groom et al. 2002; Mariette et al. 2003; Lavie et al. 2004; Mackay et al. 2005], in diese Störungen involviert sind, ist derzeit nicht hinreichend geklärt. Weiterführende Analysen bezüglich B-zellulärer Störungen könnten einerseits helfen, verschiedene Subentitäten bzw. Krankheitsstadien der Patienten mit SS zu identifizieren und, andererseits, den Weg für immunmodulatorische Therapieansätze im B-Zell-System zu ebnen. Von der derzeitig erprobten B-Zell-depletiven anti-CD20-Therapie scheinen neben einer Subentität der Patienten mit SS insbesondere Patienten mit sekundärem Lymphom zu profitieren [Shih et al. 2002; Pijpe et al. 2004].

Die nachfolgende Übersichtsarbeit faßt, basierend auf den aktuellen Kenntnissen zur Immunpathogenese des SS, neuere Ansätze für eine differenziertere Charakterisierung der Krankheitsaktivität- und Schweregrade des SS sowie aktuelle Therapieansätze zusammen, die insbesondere auf die B-zelluläre Komponente des Immunsystems zielen, wie etwa eine anti-CD20- oder anti-BAFF-Therapie.

5.1 Immunpathogenese des primären Sjögren-Syndroms: Schlußfolgerungen für das Krankheitsmanagement und die Therapie [Übersicht]. *Publikation:* Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's Syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 558-65.

Publikation:

Immunopathogenesis of primary Sjögren´s Syndrome:
implications for disease management and therapy.

Hansen A, Lipsky PE, Dörner T.

Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 558-65.

**auf den Seiten 112 – 119
der Original-Druckversion**