

1. Einführung und Zielstellung

1.1 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist in seiner primären und sekundären Form eine häufige chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des rheumatischen Formenkreises, die sowohl organspezifische als auch systemische Manifestationen aufweist [Fox 1996; Jonsson et al. 2001]. Ihr Charakteristikum ist die fortschreitende Schädigung exokriner Drüsen, insbesondere der Tränen- und Speicheldrüsen. Die Funktionsstörung, chronisch-lymphozytäre Entzündung und letztendliche Zerstörung der betroffenen Drüsen [Fox 1996; Jonsson et al. 2001], führt zu den typischen klinischen Merkmalen des von Henrik Sjögren bereits 1933 [Sjögren 1933] beschriebenen Krankheitsbildes: einer mit Augentrockenheit (Xerophthalmie), dem „Gefühl von Sand in den Augen“, Brennen, Lichtempfindlichkeit, etc., einhergehenden *Keratokonjunctivitis sicca* und einer Mundtrockenheit (*Xerostomie*), dem „Sicca-Syndrom“. Dabei grenzte bereits H. Sjögren eine durch andere Ursachen, z.B. einen Vitamin-A-Mangel, bedingte Xerophthalmie von der chronisch-entzündlichen *Keratokonjunctivitis sicca* im Rahmen des SS ab.

Das weibliche Geschlecht ist vom SS deutlich häufiger betroffen als das männliche (Geschlechtsindex w/m: 9:1). Die Angaben zur Prävalenz der Erkrankung in der erwachsenen weiblichen Bevölkerung schwanken, in Abhängigkeit der untersuchten Population und der verwendeten Diagnosekriterien, mit circa 0.4 bis 4 Prozent [Manthorpe & Manthorpe 2005] erheblich, wobei sich die Erkrankung bei Frauen häufig perimenopausal manifestiert. Man unterscheidet das primäre SS von einer sekundären Variante der Erkrankung, dem sekundären SS, das begleitend zu verschiedenen anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (RA), der Sklerodermie oder dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) [Mannoussakis et al. 2004], auftritt. Eine Reihe weiterer (nicht-autoimmuner) Erkrankungen oder Konditionen, die ebenfalls eine Beschwerdesymptomatik mit Mund- und / oder Augentrockenheit hervorrufen können, sind differentialdiagnostisch vom SS abzugrenzen bzw. stellen Ausschlußkriterien dar, wie z.B. Infektionen durch das Humane Immundefizienz Virus (HIV) oder das Hepatitis-C-Virus (HCV), die Sarkoidose, ein Zustand nach lokaler Bestrahlung der Kopf/Hals-Region, ein vorbestehendes Lymphom, eine *Graft-versus-Host* Reaktion oder die Einnahme von Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung bzw. Nebenwirkung [Manthorpe et al. 1986; Fox & Saito 1994; Vitali et al. 1993, 2002].

Neben der Beteiligung der Speichel- und Tränendrüsen, der exokrinen Drüsen der Dermis, des Respirations- und Vaginaltraktes (mit konsekutiven Sicca-Symptomen sowie erhöhter Anfälligkeit für lokale Infektionen) sind rezidivierende Schwellungen der großen Speicheldrüsen typisch für die Erkrankung. Insbesondere im Rahmen des primären SS können aber auch eine Vielzahl extraglandulärer Manifestationen auftreten, die den systemischen Charakter der Erkrankung unterstreichen [Fox 1996]. Hierzu zählen neben eher unspezifischen Symptomen wie Konzentrationsschwäche, persistierender Abgeschlagenheit / Müdigkeit, latenter Depression, Arthralgien, Myalgien und gastrointestinalen Beschwerden, insbesondere auch Organmanifestationen wie nonerosive Arthritis, Raynaud Phänomen, Lymphadenopathie, Lungenbeteiligung, Vaskulitis, (interstitielle) Nephritis, Leberbeteiligung, Splenomegalie, periphere sensomotorische Neuropathie und Myositis. Dabei reicht das Spektrum von blanden Verläufen mit vorherrschender Augen- und Mundtrockenheit und vagen unspezifischen Symptomen bis zur schweren entzündlichen Verläufen mit extraglandulärer Manifestation / Komplikation [Kassan & Moutsopoulos 2004].

So wurde für Patienten mit primärem SS ein gegenüber der Normalbevölkerung bis zu 44fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von non-Hodgkin-Lymphomen dokumentiert [Kassan et al. 1978], das offenbar unabhängig von immunsuppressiven Therapien besteht. Die Lymphomentwicklung, als schwerste Komplikation des Krankheitsverlaufes, betrifft damit etwa 4 Prozent dieser Patienten und manifestiert sich typischerweise in dem im Rahmen der chronischen Entzündung lymphozytär infiltrierten Gewebe, häufig in den großen Speichel- und Tränendrüsen [Voulgarelis et al. 1999; Theander et al. 2004]. Das Auftreten einer palpablen Purpura, ein erniedrigtes Serumkomplement und / oder eine gemischte Kryoglobulinämie (Typ II) scheinen ein erhöhtes Risiko für die Lymphomentwicklung bei Patienten mit primärem SS anzuzeigen [Tzioufas et al. 1996; Ioannidis et al. 2002; Ramos-Casals et al. 2005].

Trotz einer Vielzahl von Einzelbefunden ist die Pathogenese des SS nicht hinreichend geklärt. Ähnlich wie für andere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wurde auch für das SS eine komplexe multifaktorielle Genese postuliert (Abbildung 1). Insbesondere über die Bildung ektoper Keimzentrums-ähnlicher Strukturen mit konsekutiver Autoantikörperproduktion sind B-Zellen, in enger Kooperation mit aktivierten T-Zellen und Drüsenepithelien, dabei offenbar maßgeblich an Progression und Persistenz sowohl der lokalen als auch der systemischen Autoimmunprozesse beteiligt.

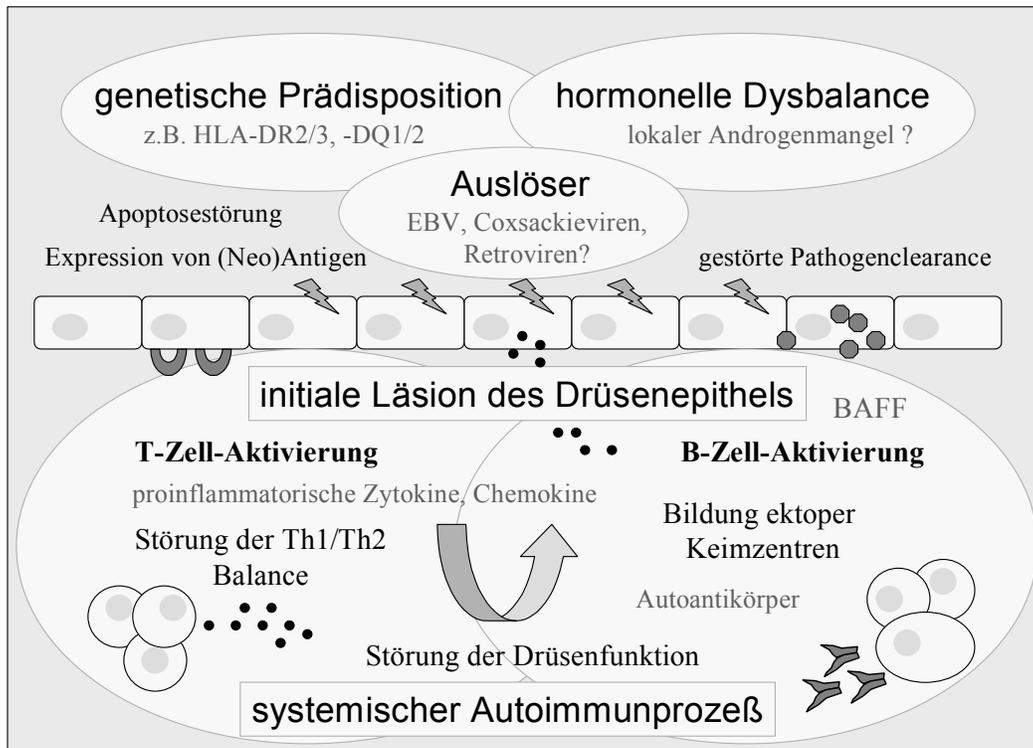


Abbildung 1. Hypothetisches Schema zur Pathogenese des Sjögren-Syndroms. Aufgrund einer genetischen und hormonellen Disposition könnten Umweltfaktoren, z.B. eine Virusinfektion, zu einer persistierenden Epithelzellaktivierung mit gestörter Clearance des Pathogens, (Neo)Antigenpräsentation und persistierender, wechselseitiger Aktivierung des Immunsystems und der betroffenen Epithelien führen, die letztendlich das Bild einer systemischen „autoimmunen lymphozytären Epithelitis“ bedingt [modifiziert nach Moutsopoulos & Kordosis 1996, Hansen et al. 2005a].

1.2 Neue Konzepte in der Pathogenese des Sjögren-Syndroms: mehr Fragen als Antworten [Übersicht] Publikation: *New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome: many questions, fewer answers. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:563-570.*

Nachfolgende Übersichtsarbeit faßt zunächst wesentliche Aspekte zum derzeitigen Verständnis der Immunpathogenese des SS, insbesondere zum Stellenwert der lymphozytären Dysregulation, zusammen. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf den B-zellulären Störungen, einschließlich Autoantikörperbildung, Formation ektopter lymphatischer Strukturen und der Lymphomkomplikation, die in den Abschnitten 1.3 bis 1.5 detaillierter ausgeführt werden.

Publikation:

New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome: many questions, fewer answers.

Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:563-570.

**auf den Seiten 7 – 14
der Original-Druckversion**

1.3 Stellenwert der B-Zellen in der Pathogenese des Sjögren-Syndroms

Markante immunpathogenetische Charakteristika des SS stellen die chronische B-Zell Überaktivität und oligoklonale Proliferation dar. So finden sich im Rahmen der Erkrankung häufig zirkulierende Immunkomplexe, eine Hypergammaglobulinämie sowie Autoantikörper im Serum und/oder Speichel der betroffenen Patienten [Jonsson et al. 2001]. Circa 70 bis 80 Prozent aller Patienten mit primärem SS besitzen hohe Serumtiter gegen nukleäre Antigene (antinukleäre Antikörper [ANA]), insbesondere gegen die ubiquitär vorkommenden Autoantigene 52 kDa SS-A/Ro, 60 kDa SS-A/Ro und SS-B/La [Harley et al. 1986; Ben-Chetrit et al. 1990]. Diese besitzen daher einen hohen Stellenwert in der Diagnose und Klassifikation der Erkrankung [Fox & Saito 1994; Vitali et al. 2002]. Der Nachweis dieser Autoantikörper ist assoziiert mit einem früherem Erkrankungsbeginn, längerer Erkrankungsdauer, einer intensiven lymphozytären Infiltration der betroffenen Gewebe, rezidivierender Schwellung der Parotisdrüse und dem Auftreten extraglandulärer Manifestationen [Fox 1996; Jonsson et al. 2001]. Weitere häufig gefundene Autoantikörper beim SS sind Rheumafaktoren, Antikörper gegen proteasomale Antigene, gegen muskarinerge (M3) Acetylcholinrezeptoren sowie gegen α - und β -Fodrin [Fox 1996; Feist et al. 1999; Jonsson et al. 2001]. Weder Ursache noch pathogenetische Bedeutung der multiplen Autoantikörperbildung sind bislang ausreichend geklärt. Zudem sind die meisten dieser Autoantikörper weder organspezifisch noch spezifisch für das SS, sondern werden mit unterschiedlicher Häufigkeit auch im Rahmen anderer Krankheitsbilder, z.B. bei SLE, RA oder multipler Sklerose, beobachtet. Bemerkenswert ist allerdings, dass es sich bei den erkannten Antigenen zumeist um intrazelluläre Strukturen oder Plasmamembranproteine handelt, die dem Immunsystem normalerweise nicht zugänglich sind bzw. gegen die es tolerant sein müsste. Störungen der Apoptose, Freisetzung, Prozessierung bzw. Präsentation von (Neo)Antigenen scheinen daher in die Pathogenese des SS involviert zu sein [Toda 2002; Saegusa et al. 2002; Maruyama et al. 2004; Ping et al. 2005]. Autoantikörper gegen muskarinerge (M3) Acetylcholinrezeptoren könnten eine pathogenetische Bedeutung für die glanduläre Dysfunktion besitzen [Bacman et al. 1996]. Es wurde daher vorgeschlagen, ihren Nachweis im Speichel für die Differentialdiagnose zwischen der Xerostomie bei SS und der ohne SS zu nutzen [Berra et al. 2002]. Weiterhin konnten kürzlich bei Patienten mit primärem SS Autoantikörper gegen ein neu identifiziertes glanduläres Autoantigen, ICA69, identifiziert werden, die nicht nur Organ- sondern auch krankheitsspezifisch zu sein scheinen

[Karges et al. 1996; Winer et al. 2002]. Ihr Stellenwert in Diagnostik und Pathogenese bleibt allerdings weiter zu evaluieren.

Der histopathologische Nachweis der chronisch-lymphozytären Entzündung des exokrinen Drüsengewebes, insbesondere einer fokalen periduktalen lymphozytären Sialadenitis der kleinen Speicheldrüsen im Lippenbiopsat, hat Eingang in Diagnose und Klassifikation des SS gefunden [Daniels 1984; Daniels & Whitcher 1994, Morbini et al. 2005]. Obwohl gezeigt werden konnte, daß die glanduläre Schädigung überwiegend durch (CD45RO⁺) CD4⁺ T-Lymphozyten [Xanthou et al. 1999] bzw. durch die von diesen sezernierte Lymphokine [Fox & Stern 2002; Mitsias et al. 2002; Szodoray et al. 2004] vermittelt wird, bestehen die charakteristischen lymphozytären Aggregate zu einem relevanten Anteil aus B-Lymphozyten (10 bis 15 Prozent) und Plasmazellen [Adamson et al. 1983; Bodeutsch et al. 1993; Larsson et al. 2005]. Diese entzündlichen Infiltrate können sich im Krankheitsverlauf zu Keimzentren-ähnlichen Strukturen (*germinal center-like structures*) formieren, die weitere zelluläre und strukturelle Merkmale der Sekundärfollikel lymphatischer Organe aufweisen [Stott et al. 1998; Larsson et al. 2005]. Die Entstehung solcher ektoper, d.h. außerhalb regulärer lymphatischer Organe gebildeten, Strukturen scheint ein Kennzeichen verschiedener chronisch-entzündlicher Autoimmunreaktionen zu sein [Hjelmstrom 2001]. So finden sich Keimzentren-ähnliche Strukturen auch in der Synovialis von Patienten mit RA [Gause et al 1995; Schröder et al. 1996] oder im Thymusgewebe bei Myasthenia gravis [Murai et al. 1997]. Ob sie die Funktion echter Lymphfollikel erfüllen, ist derzeit allerdings unklar. Der Nachweis autoreaktiver T- und B-Zellen in den Drüseninfiltraten [Namekawa et al. 1995; Tegnér et al. 1998; Salomonsson et al. 2003] sowie verschiedener Autoantikörper im Speichel von Patienten mit SS [Markusse et al. 1993; Berra et al. 2002] lassen aber vermuten, daß den ektopen Keimzentren-ähnlichen Strukturen eine besondere Rolle in lymphozytärer Aktivierung sowie Entstehung und Progression der Autoimmunität im Rahmen des Krankheitsbildes zukommt. Entsprechend konnte gezeigt werden, daß eine Korrelation zwischen dem Ausbilden dieser Strukturen und der Hypergammaglobulinämie von Patienten mit primärem SS besteht [Larsson et al. 2005].

Die lymphozytären Infiltrate der großen Speicheldrüsen sind häufig massiv und können Sekundärfollikel und intraglanduläre Lymphknoten enthalten [Harris 1999; Jaffe 2002]. Es ist dokumentiert, daß ihre B-Zellen das Epithel der Drüsengänge infiltrieren und damit zum charakteristischen Bild der lymphoepithelialen Sialadenitis (LESA; früher: myoepitheliale

Sialadenitis [MESA]) beitragen [Harris 1999]. Es wird allgemein angenommen, daß diese chronisch-lymphatischen Läsionen der infiltrierten Gewebe das Substrat für die Entstehung der malignen Lymphome bei primärem SS bilden, die nahezu ausschließlich der B-Zell-Reihe entstammen und sich am häufigsten in den großen Speicheldrüsen oder den Tränendrüsen manifestieren [Harris 1999; Voulgarelis 1999; Jaffe 2002]. Bei der Lymphomentwicklung scheint es sich, um einen mehrstufigen, (Auto- oder Fremd-) antigengetriebenen Prozeß von chronischer B-Zell-Aktivierung, poly/oligoklonaler Expansion und, letztendlich, maligner Transformation zu handeln [Du et. al 1996; Bahler & Swerdlow 1998; Jaffe 2002; Isaacson & Du 2004]. So wurde durch verschiedene Arbeitsgruppen gezeigt, daß die rearrangierten Immunglobulingene dieser Lymphome fortschreitende Mutationen mit einem Muster zeigen, das einen antigengetriebenen Selektionsprozeß vermuten läßt [Du et al. 1996; Bahler et al. 1997; Miklos et al. 2000; Gasparotto et al. 2003]. Bei diesen im Rahmen des primärem SS entstehenden Lymphomen handelt es sich zunächst typischerweise um indolente (niedrig-maligne) Lymphome vom Mucosa-assoziierten Gewebetyp (*mucosa-associated lymphoid tissue [MALT]-type*), in cirka 50 Prozent aller Fälle um Marginalzonen-Lymphome [Harris 1999; Voulgarelis 1999; Jaffe 2002; Theander et al. 2004]. Dabei sind diese indolenten Lymphome im Frühstadium häufig schwer von der charakteristischen benignen oligoklonalen B-Zell-Proliferation im Rahmen der zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung, dem primären SS, zu unterscheiden [Carbone et al. 2000]. Bemerkenswerterweise konnte vor einigen Jahren am Beispiel zweier Parotislymphome von Patienten mit primärem SS die lange vermutete Beziehung zwischen Autoimmunität und Lymphomagenese [Mackay & Rose 2001] belegt werden, indem gezeigt werden konnte, daß beide Lymphome Rheumafaktoren als B-Zell-Rezeptoren exprimierten [Martin et al. 2000].

1.4 Verminderung peripherer CD27⁺ B-Zellen bei Sjögren-Patienten

Bei Patienten mit primärem SS findet sich eine charakteristische Reduktion der Zahl der peripheren CD27⁺ B-Zellen [Bohnhorst et al. 2001]. Die Ursache der gestörten CD27 Expression auf B-Zellen bei SS ist derzeit nicht bekannt, scheint aber für das Verständnis der Pathogenese des Krankheitsbildes von besonderer Bedeutung zu sein.

CD27, ein Mitglied der Tumor Nekrose Faktor (TNF) Rezeptor Familie, ist ein Typ I Glykoprotein, das auf der Mehrzahl aller T-Zellen, aber nur auf einem Teil der B-Zellen

exprimiert wird [Agematsu et al. 2000]. So können B-Zellen anhand der Expression von CD27 in zwei Hauptpopulationen unterteilt werden, die sich in morphologischen und funktionellen Eigenschaften, insbesondere aber im Mutationsstatus ihrer rearrangierten Immunglobulingene, unterscheiden [Agematsu et al. 1997; Klein et al. 1998; Tangye et al. 1998]. Aufgrund dieser Eigenschaften werden CD27-negative ($CD27^-$) Zellen der Fraktion naiver B-Zellen zugeordnet, d.h. reifen, aus dem Knochenmark stammenden B-Zellen, die noch keinen Antigenkontakt hatten. Sie machen im peripheren Blut gesunder Erwachsener cirka 60 Prozent aller B-Zellen aus. Demgegenüber werden CD27-positive ($CD27^+$) B-Zellen den Gedächtnis-B-Zellen zugeordnet, die cirka 40 Prozent der zirkulierenden B-Zellen ausmachen [Agematsu et al. 1997]. $CD27^+$ B-Zellen zeigten *in-vitro* gegenüber $CD27^-$ B-Zellen eine schnellere Aktivierbarkeit und produzierten größere Mengen IgM, IgG und IgA [Agematsu et al. 2000].

Durch molekulargenetische Analysen konnte nachgewiesen werden, daß die variablen Abschnitte der rekombinierten Immunglobulingene von $CD27^+$ B-Zellen somatisch mutiert sind [Klein et al. 1997]. Wenngleich die Funktion des CD27 Moleküls nicht vollständig geklärt ist, scheint es eine entscheidende Rolle in der Differenzierung der B-Zellen zu spielen. Eine experimentell gut belegte Hypothese [Agematsu et al. 2000] geht davon aus, daß im Rahmen der primären Immunantwort im Keimzentrum lymphatischer Organe nach Kontakt von naiven, oligoklonal expandierten B-Zellen mit spezifisch aktivierten T-Zellen (u.a. über CD40-CD154 Wechselwirkung) das CD27 Molekül auf B-Zellen exprimiert wird. Nachfolgend könnte durch Interaktion des B-zellulären CD27 Moleküls mit seinem Liganden auf T-Zellen, CD70, eine Differenzierung von $CD27^+$ Gedächtnis-B-Zellen zu Plasmazellen stimuliert werden [Nagumo et al. 1998]. Gedächtnis-B-Zellen und Plasmablasten / Plasmazellen zeigen eine differentielle Expression von CD27, indem letztere dieses Molekül sehr stark exprimieren [Odendahl et al. 2000; Avery et al. 2005], d.h. $CD27^{hoch}$ -positiv sind. Die Bedeutung dieser starken Expression ist bislang unklar. $CD27^{hoch}$ -positive Plasmablasten / Plasmazellen sind im peripheren Blut gesunder Erwachsener nur in sehr geringer Zahl zu finden, ihr Anteil steigt aber im Rahmen bestimmter Krankheitsbilder, z.B. des SLE [Odendahl et al. 2000; Arce et al. 2001], parallel zur Krankheitsaktivität [Jacobi et al. 2002], deutlich an.

Diesen Überlegungen folgend, könnte die Verminderung der peripheren $CD27^+$ B-Zell-Population von Sjögren-Patienten damit 1.) durch eine verminderte Bildung / gestörte Differenzierung zu Gedächtnis-B-Zellen, Internalisation bzw. Abstoßen (*shedding*) dieses

Oberflächenmoleküls [Bohnhorst et al. 2002] bzw. 2.) durch ein verändertes *Homing*-Verhalten oder einen verstärkte Apoptose / verkürzte Lebenszeit dieser Zellen bedingt sein. Insbesondere scheint dieser Befund aber charakteristisch für das primäre SS zu sein, wenn man das Muster der peripheren B-Zell-Populationen mit dem anderer entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, wie dem SLE [Odendahl et al. 2000] und der RA [Bohnhorst et al. 2001, 2002], vergleicht (Abbildung 2). Eine weiterführende Analyse der B-zellulären Subpopulationen von Patienten mit primärem SS könnte daher einen Ansatz zur Aufklärung pathogenetischer Mechanismen dieses Krankheitsbildes bieten. Diesbezügliche Untersuchungen waren Ausgangspunkt vorliegender Arbeit.

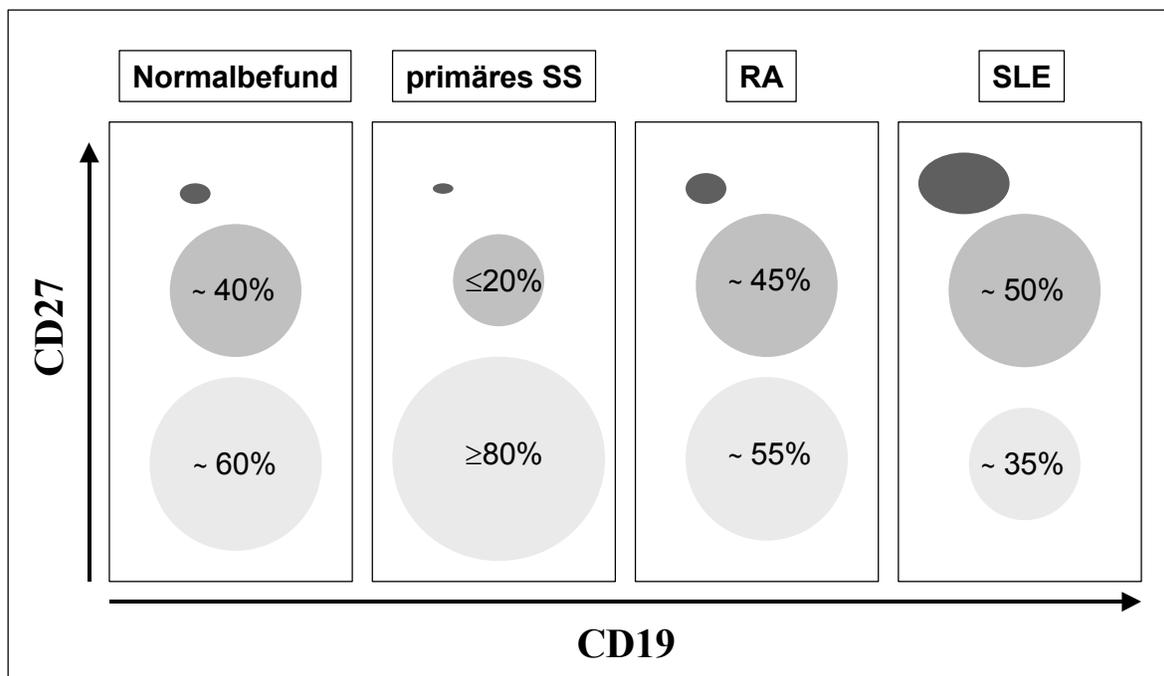


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Verteilung CD19-positiver peripherer lymphoider Zellen in Abhängigkeit ihrer CD27-Expression [hellgrau = CD27-negative B-Zellen; grau = CD27-positive B-Zellen; dunkelgrau = Plasmablasten / Plasmazellen]. Dargestellt ist die Verteilung für gesunde Normpersonen sowie Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (SS), rheumatoider Arthritis (RA) und systemischem Lupus erythematoses (SLE). Patienten mit SLE weisen typischerweise eine Lymphopenie auf, der Anteil der Plasmablasten / Plasmazellen schwankt dabei in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität und Therapie. [modifiziert nach Dörner et al. 1998]

1.5 Rolle von Chemokin-Chemokinrezeptor-Wechselwirkungen in der Pathogenese des Sjögren-Syndroms

Chemokine sind kleine, chemoattraktive Zytokine, die aufgrund ihrer molekularen Struktur, insbesondere basierend auf dem Vorkommen und der Lokalisation konservierter Disulfidbrücken innerhalb des Proteins, in vier verschiedene Familien (α , β , γ , δ) eingeteilt werden [Zlotnik & Yoshie 2000]. Die Mehrheit der bisher identifizierten Chemokine besteht aus einer Aminosäurekette mit vier Cysteinresten, die im Protein zwei Disulfidbrücken bilden. In den beiden größten bekannten Chemokinfamilien befinden sich diese Cysteinreste direkt nebeneinander, bezeichnet als CC-Motiv (β -Familie), bzw. sind durch eine Aminosäure voneinander getrennt, bezeichnet als CXC-Motiv (α -Familie). Die Chemokine dieser Familien stellen Liganden korrespondierender Oberflächenrezeptoren dar und werden entsprechend mit CCL bzw. CXCL abgekürzt [Zlotnik & Yoshie 2000]. Menschliche B-Lymphozyten exprimieren auf ihrer Zelloberfläche Rezeptoren für Chemokine der CC- und CXC-Familien, die entsprechend der Nomenklatur in CC- bzw. CXC-Rezeptoren (CCR bzw. CXCR) eingeteilt werden [Murdoch & Finn 2000; Ansel & Cyster 2001]. Chemokinrezeptoren gehören zur Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und unterliegen damit einer komplexen intrazellulären Regulation, unter anderem durch Regulatoren der G-Protein-vermittelten Signalgebung, den RGS-Molekülen [Kehrl 1998; Shi et al. 2002].

Chemokin-Chemokinrezeptor-Wechselwirkungen spielen sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen eine wichtige Rolle in der Migration und der Aktivierung verschiedener Zellen, einschließlich der der Lymphozyten [Murdoch & Finn 2000; Ansel & Cyster 2001]. Das lymphozytäre Ansprechen gegenüber Chemokinen ändert sich dabei in Abhängigkeit ihrer Differenzierung, Lokalisation, Co-Stimulation bzw. Aktivierung [Bleul et al. 1998; Honczarenko et al. 1999; Bowman et al. 2000; Wehrli et al. 2001; Hauser et al. 2002]. Aus Untersuchungen im Mausmodell ist bekannt, daß Chemokin-Chemokinrezeptor-Wechselwirkungen darüber hinaus essentiell an der Ausbildung der sekundär-lymphatischen Strukturen selbst beteiligt sind [Ansel et al. 2000].

In inflammatorischen Prozessen sind Chemokin-Chemokinrezeptor-Wechselwirkungen wesentlich an der Akkumulation lymphozytärer Zellen in der Initialläsion beteiligt und tragen zur weiteren Progression der entzündlichen Veränderungen bei [Rollins 1997; Murdoch & Finn

2000]. So werden CXCR3-positive Zellen durch die inflammatorischen Chemokine, CXCL-9, CXCL10 und CXCL11, in das entzündete Gewebe gelenkt [Rollins 1997; Murdoch & Finn 2000]. Die Rolle dieses Rezeptors und seiner Liganden im Rahmen von Autoimmunerkrankungen ist allerdings noch unklar. CXCR4 erscheint unter physiologischen Bedingungen insbesondere wichtig für das Auswandern der in den sekundären Immunorganen geformten Zellen zu sein [Bowman et al. 2000; Wehrli et al. 2001], könnte aber auch für das Anlocken lymphatischer Zellen in Entzündungsprozessen von Bedeutung sein. Der klassische Ligand von CXCR4 ist CXCL12, während CXCR3 offensichtlich über die Chemokine CXCL-9, 10 und 11 die Effekte von CXCR4 unterstützt [Hauser et al. 2002]. Ein weiterer wichtiger Chemokinrezeptor für mononukleäre Zellen ist CXCR5 mit seinem natürlichen Liganden CXCL13. CXCR5 wird von reifen T- und B-Zellen exprimiert. Durch das unter anderem von Stromazellen des lymphatischen bzw. entzündlichen Gewebes produzierte CXCL13 werden CXCR5⁺ B-Zellen, aber auch aktivierte CXCR5⁺ Gedächtnis-T-Zellen in das entsprechende Gewebe „gelenkt“ [Legler et al. 1998; Ansel et al. 2000]. Eine differentielle Expression bzw. Ansprechbarkeit auf Chemokine könnte erklären, warum verschiedene chronisch-entzündliche Prozesse, wie Infektionen und Autoimmunerkrankungen [Murdoch & Finn 2000], ein charakteristisches Bild peripherer lymphozytärer Subpopulationen aufweisen. Dies könnte möglicherweise Folge einer selektiven lymphozytären Migration, konsekutiven Ansammlung in betroffenen Geweben und / oder Rezirkulation aus diesen sein.

Auch zur Chemokin- bzw. Chemokinrezeptorexpression im Rahmen des SS liegen bereits erste Untersuchungen vor. Neuere Studien weisen darauf hin, daß CXCL12, CXCL13, CCL19 und CCL21 eine wichtige Rolle in der Persistenz der chronischen Entzündung des SS übernehmen [Cuello et al. 1998; Amft et al. 2001; Xanthou et al. 2001; Salomonsson et al. 2003; Ogawa et al. 2002; Shimizu et al. 2004]. Mittels immunhistochemischer Untersuchungen wurde im entzündlichen Speicheldrüseninfiltrat von Patienten mit SS eine endotheliale, und z.T. epitheliale, Expression der Chemokine CXCL12 und CXCL13 nachgewiesen. Hiermit übereinstimmend fanden sich in diesen Untersuchungen infiltrierende Lymphozyten, die die korrespondierenden Chemokinrezeptoren, CXCR4 und CXCR5, exprimierten [Amft et al. 2001; Salomonsson 2002]. Insbesondere beschrieben beide Arbeitsgruppen eine signifikant erhöhte Expression von CXCL13 in den Drüsen von Sjögren-Patienten gegenüber denen von Patienten mit unspezifischer Sialadenitis. Auch Analysen auf mRNA-Ebene ließen die

Vermutung zu, daß ein bestimmtes Expressionsmuster von Chemokinen, Interleukinen und Adhäsionsmolekülen an der Entstehung der typischen lymphoepithelialen Läsion der betroffenen exokrinen Drüsen im Rahmen des SS beteiligt ist [Cuello et al. 1998; Xanthou et al. 2001; Ogawa et al. 2002; Mitsias et al. 2002; Mason et al. 2003; Bolstad et al. 2003; Salomonsson et al. 2003; Lavie et al. 2004; Bertorello et al. 2004]. Somit könnte die Überexpression von Chemokinen, insbesondere von CXCL13, ein über die allgemeine Entzündungsreaktion hinausgehendes Charakteristikum der fokalen lymphozytären Sialadenitis dieser Patienten darstellen. Interessanterweise kommt der CXCL13-CXCR5 Wechselwirkung eine besondere Bedeutung in der Bildung sekundärer Keimzentren zu [Ansel & Cyster 2001]. Es bleibt derzeit spekulativ, ob sie auch im Rahmen der Neogenese ektopter Keimzentren-ähnlicher Strukturen [Hjelmstrom 2001] eine ähnliche Rolle übernimmt.

1.6 Zielstellung der Arbeit

B-zellulären Störungen kommt eine wesentliche Bedeutung in der Pathogenese des primären SS und seiner malignen Komplikation, dem Lymphom, zu. Verschiedene Vorarbeiten konnten zeigen, daß das primäre SS ein eigenes Muster peripherer B-Zell-Populationen aufweist, das als Hinweis auf diese Störungen gewertet werden muß. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher eine weiterführende phänotypische, molekulargenetische und funktionelle Analyse der B-Zellen von Patienten mit primärem SS, die weitere Aufschlüsse über die Rolle der B-Zellen in der Immunpathogenese des primären SS erlaubt und damit mögliche Ansätze für die Behandlung eines Krankheitsbildes aufzeigt, das sich gegenüber bisherigen Therapien als weitestgehend resistent erweist.