

Basophile Granulozyten, Gesprächspartner der B-Zellen

Der gesunde menschliche Körper funktioniert gut, wenn alles im Gleichgewicht ist. Dabei spielt das Immunsystem eine wichtige Rolle, welches auf verschiedene Weise den menschlichen Körper gegen Eindringlinge (z. B. Viren und Bakterien) schützt. Jedoch kann das Immunsystem auch über- oder falsch reagieren. Manchmal werden körpereigene Substanzen als „fremd“ erkannt, was das Immunsystem dazu bringt, gegen den eigenen Körper zu „reagieren“ und eine Entzündung auszulösen. Es entsteht dann eine Autoimmunreaktion und diese kann in einer Autoimmunerkrankung resultieren, wie dies zum Beispiel beim Rheuma oder dem systemischen Lupus erythematodes der Fall ist.

Das Immunsystem erkennt und entfernt Eindringlinge mittels sogenannter Antikörpern, die von weißen Blutkörperchen, den B-Zellen produziert werden. Die B-Zellen entstehen aus Stammzellen im Knochenmark. Dort reifen sie bis zu einem gewissen Stadium und wandern danach in die Milz ein, wo sie zu immunkompetenten B-Zellen weiter reifen. Dieser Reifungsprozess beinhaltet Veränderungen an den von der Zelle produzierten Antikörper. Dabei entstehen auch sogenannte autoreaktive B-Zellen, die Antikörper gegen körpereigene Eiweiße produzieren. Bei gesunden Menschen werden diese B-Zellen aussortiert (negative Selektion), wodurch sie sterben. Bei Autoimmunerkrankungen läuft hier hingegen etwas schief, wodurch die autoreaktiven B-Zellen überleben und weiter ausreifen zu Plasmazellen, die hohe Mengen von Antikörpern produzieren können (Abb. 1).

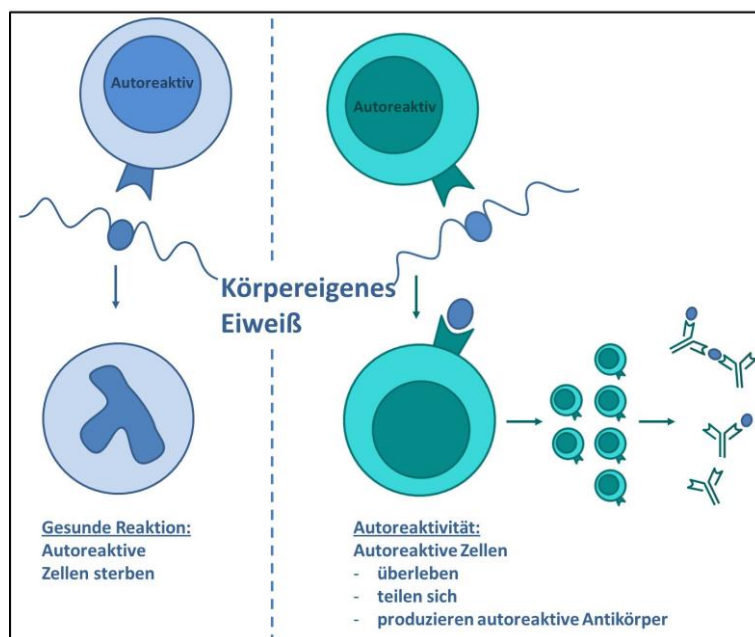


Abbildung 1. Vereinfachte Darstellung der Selektion von Autoreaktiven B-Zellen. Autoreaktive B-Zellen sterben (links). Wenn etwas schiefläuft (rechts) überleben die stark autoreaktiven B-Zellen, vermehren sich durch Zellteilung und produzieren Autoantikörper. Diese bilden mit Autoantigenen Komplexe die im Körper Entzündungen verursachen.

Diese autoreaktiven Antikörper bilden Komplexe mit körpereigenen Eiweißen. Die Komplexe können sich in kleinen Blutgefäßen ablagern, wodurch es zu Entzündungen im Körper kommt. Weshalb autoreaktive B-Zellen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen überleben können und nicht aussortiert werden, ist nicht bekannt. Möglicherweise gibt es eine B-Zell-Fehlfunktion, oder die B-Zellen werden von äußeren Faktoren, wie anderen Zellen oder produzierte Botenstoffen, den sogenannten Zytokinen, beeinflusst.

In unserer Forschung untersuchen wir, ob ein anderer Zelltyp, der sogenannte basophiler Granulozyt (Basophile), eine Rolle bei der Regulierung der Funktionen von B-Zellen spielen könnte. Hinweise, dass es eine Interaktion zwischen diesen beiden Zelltypen gibt, konnte schon von anderen Forschergruppen an Mäusen nachgewiesen werden. Es gibt Mäuse, bei denen ein ganz bestimmtes Gen ausgeschaltet wurde und die dadurch eine Lupus-ähnliche Erkrankung bekommen. Mit Hilfe dieser Mäuse wurde herausgefunden, dass bestimmte Antikörper und Basophile für die Lupus-Symptome in der Maus mitverantwortlich sind. In anderen Projekten mit Mäusen wurde gezeigt, dass Basophile die Entwicklung und das Überleben von Plasmazellen unterstützen.

Diese beobachteten Effekte im Mausmodell brachten uns darauf, dass Basophile auch beim Krankheitsverlauf von Autoimmunerkrankungen im Menschen eine Rolle spielen könnten. Ob und wie die Basophilen das machen, untersuchen wir im Blut von gesunden Probanden. Mit speziellen Techniken im Forschungslaboratorium werden die zwei Zelltypen aus dem Blut isoliert und können dadurch gut beobachtet werden (Abb. 2). Zunächst untersuchten wir, ob Basophile die primären Funktionen von B-Zellen beeinflussen. Das sind zum Beispiel das Überleben und die Zellteilung, die Ausreifung zur Antikörper-produzierenden Zellen (Plasmazellen) und die Produktion von Antikörpern.

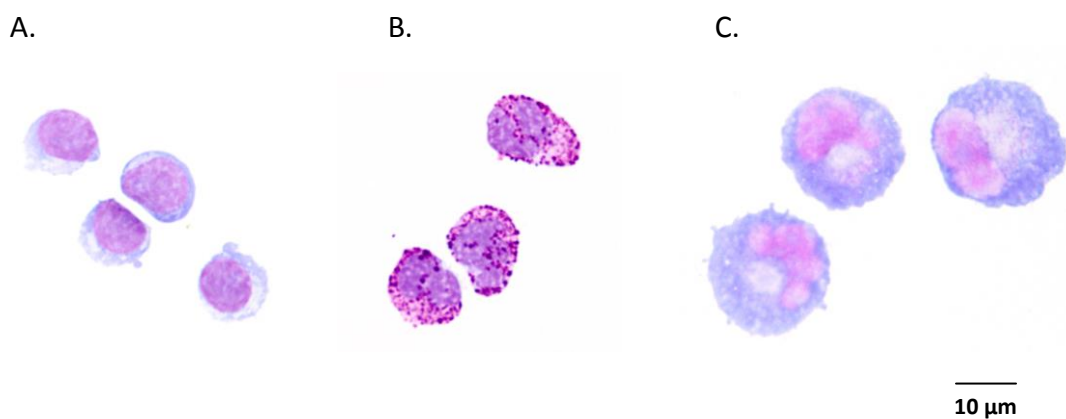


Abbildung 2. Mikroskopische Bilder von gefärbten B-Zellen (A), Basophilen (B) und Plasmazellen (C).

Wie können Basophile das machen? Basophile enthalten kleine Körner, die sogenannten Granula (in Abb. 2B sind das die kleinen lila-farbenen Punkte). Diese enthalten biologisch aktive Substanzen, wie unter anderem Histamin (wichtig bei z. B. Allergien), Heparin (gegen Blutgerinnung), Prostaglandine (Blutgefäß-erweiternd) und Interleukine. Über die Freisetzung dieser Granula können die Basophilen Entzündungsreaktionen und Immunantworten steuern und verstärken. Mit diesen Substanzen können sie dementsprechend auch B-Zellen beeinflussen.

Wir fanden heraus, dass Basophile durch direkten Zellkontakt oder durch freigesetzte Substanzen das Überleben und die Zellteilung von B-Zellen unterstützen. Die Zellteilung steht in direkter Verbindung mit der weiteren Ausreifung von B-Zellen zu größeren Plasmazellen (vergleiche Abb. 2A und 2C). Tatsächlich reifen B-Zellen in Anwesenheit von Basophilen nach 8 Tagen Zellkultur vermehrt zu Plasmazellen aus und sind auch reifer im Vergleich zu B-Zellen, die ohne Basophilen auskommen mussten. Unter den verwendeten Kulturbedingungen produzierten diese Plasmazellen vor allem Antikörper vom Typ IgG. Dies ist in Bezug auf Autoimmunerkrankungen interessant, da die meisten Autoantikörper von diesem Typ (IgG) sind.

Bisher haben wir herausgefunden, dass menschliche B-Zellen und Basophile miteinander agieren und dass Basophile Effekte auf die B-Zellfunktionen haben, die bei Autoimmunerkrankungen wichtig sind (Abb. 3).

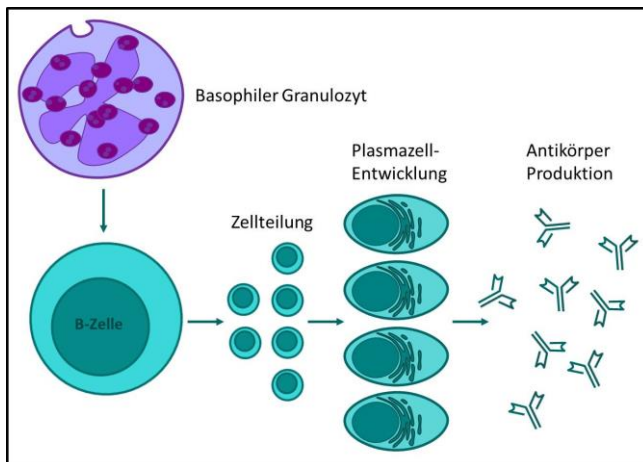


Abbildung 3. Zusammenfassung der Ergebnisse. Basophile beeinflussen B-Zellen, wodurch die Zellteilung verstärkt wird und sich vermehrt Plasmazellen entwickeln. Es werden höhere Mengen an IgG Antikörpern produziert.

Weitere Untersuchungen sollen zeigen, welcher Mechanismus hinter den beobachteten Effekten steht. Welcher Faktor aus den Basophilen ist für die Effekte auf B-Zellen verantwortlich? Funktionieren Basophile und B-Zellen von Patienten mit Autoimmunerkrankungen genauso wie Zellen von gesunden Personen? Ist die Interaktion zwischen Basophilen und B-Zellen wichtig für eine Autoimmunerkrankung? Ist die Interaktion gut oder schlecht für die Symptome? Kann man bei der Interaktion therapeutisch intervenieren? Diese und weitere Fragen werden aktuell untersucht.

Durch die sehr gute Interaktion zwischen Ärzten, Patienten und Wissenschaftlern an der Medizinischen Hochschule Hannover sind diese Untersuchungen möglich geworden.

Mit diesem Grundlagenforschungsprojekt, welches von der Stiftung Wolfgang Schulze unterstützt wurde, hoffen wir einen wichtigen Beitrag in der Entwicklung neuartiger Therapie-Ansätze für Menschen mit Autoimmunerkrankungen zu liefern.

Von Dorothea Dijkstra Ph.D., Hannover