

Publication of the Month

Juni 06/10: Selektion autoimmuner T-Zellen

Hinterberger M, Aichinger M, Prazeres da Costa O, Voehringer D, Hoffmann R, Klein L

Autonomous role of medullary thymic epithelial cells in central CD4+ T cell tolerance (Die autonome Rolle von medullären Thymus-Epithelzellen bei der Selbsttoleranz von CD4+ T-Zellen)

Nature Immunology 2010; 11:512-20

Ein wichtiger pathogener Mechanismus von Autoimmunkrankheiten ist die inkorrekte Selektion von T-Zellen, wodurch autoreaktive T-Zellen den Thymus verlassen und eine Autoimmunreaktion hervorrufen können. Um Autoimmunität besser zu verstehen und möglicherweise neue Behandlungsstrategien für die Therapie von Autoimmunkrankheiten entwickeln zu können, ist eine genaue Kenntnis dieser negativen Selektion erforderlich.

Einführung:

Herkömmlicherweise wird die negative Selektion autorreaktiver T-Zellen in erster Linie den dendritischen Zellen des Thymus und deren Antigenpräsentationsfunktion zugeschrieben. Ein zweiter Zelltyp, der im Thymus häufig vorkommt, sind die medullären Thymus-Epithelzellen. Diese Zellen sind in der Lage, das gesamte Proteinspektrum des Körpers zu bilden und dienen folglich als Proteinreservoir im Selektionsprozess: Die Proteine werden in Peptide gespalten und den neu entwickelten T-Zellen präsentiert. Reagiert die T-Zelle mit einem der Antigene, wird sie durch Apoptose zerstört. Einige dieser autoreaktiven T-Zellen werden jedoch nicht zerstört, sondern verlassen den Thymus und wirken als regulatorische T-Zellen.

Inhalt:

Das Ziel von Hinterberger et al. war herauszufinden, ob medulläre Thymus-Epithelzellen auch eine Antigen-präsentierende Funktion wahrnehmen und ob diese Funktion den Selektionsprozess unabhängig von den dendritischen Zellen beeinflusst. Mit Hilfe der Knock-down-Methode wurden die medullären Zellen von Mäusen genetisch verändert. Die Expression der Antigen-präsentierenden MHC-II-Moleküle wurde nicht vollständig unterdrückt, sondern auf etwa 10 % reduziert. Ihre Funktion als Reservoir für Autoantigene wurde hingegen nicht beeinflusst. Dies hatte zur Folge, dass T-Zellen, die im Organismus normaler Mäuse eliminiert worden wären, akzeptiert wurden und den Thymus verlassen konnten. Bei den Knock-down-Mäusen traten daraufhin leichte Autoimmunreaktionen in einigen Organen auf.

In einem zweiten Ansatz wurde die Knock-down-Methode auf die noch unreifen T-Zellen selbst angewandt. Erneut wurden die MHC-II-Moleküle in ihrer Zahl reduziert, jedoch nicht ganz unterdrückt. Die Folge war eine verringerte Avidität, und tatsächlich übernahmen mehr autoreaktive T-Zellen die Funktion von regulierenden T-Zellen als bei normalen Mäusen. Ob die T-Zelle zerstört wird oder als harmlose regulatorische Immunzelle den Thymus verlässt, ist also offensichtlich in entscheidendem Maße von der Avidität abhängig.

