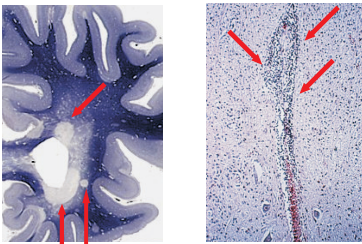


Antigen-präsentierende Zellen können das Zentralnervensystem verlassen - ein Dilemma bei Multipler Sklerose scheint gelöst

Monika Bradl¹, Sonja Hochmeister¹, Manuel Zeitelhofer¹, Lucia Schoderboeck¹, Jan Bauer¹, Bernhard Heinke² und Hans Lassmann¹
 Zentrum für Hirnforschung, Abtlg. ¹Neuroimmunologie und ²Neurophysiologie

Hintergrundinfo:

Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener. Sie geht mit dem Verlust von Myelinscheiden und Nervenfasern einher. ZNS-Läsionen enthalten T-Zellen

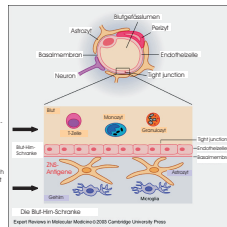


Verlust von Myelinscheiden perivaskuläre T-Zellen + Makrophagen

Aus Untersuchungen von Autopsy/Biopsy-Material von MS-Patienten, und aus tierexperimentellen Tiernodellen für die Multiple Sklerose ist bekannt: ZNS-Antigen-spezifische T-Zellen spielen eine wesentliche Rolle bei diesem Entzündungsprozess.

Das Dilemma:

1. Nur aktivierte ZNS-Antigen-spezifische T-Zellen können durch eine intakte Blut-Hirn-Schranke ins ZNS eindringen.
2. Das Antigen, das für eine spezifische Aktivierung dieser Zellen benötigt wird, ist jedoch hinter der Blut-Hirn-Schranke.



Hier sind die ZNS-Antigen-spezifischen T-Zellen
 Hier ist das Antigen, durch das sie spezifisch aktiviert werden können.
 Die Blut-Hirn-Schranke
 Expert Review in Molecular Medicine ©2008 Cambridge University Press

frühere Theorien, das Dilemma zu lösen:

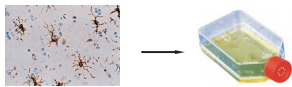
1. T-Zell-Aktivierung aufgrund von molekularer Mimikry! (Muzaffar & Strominger, Cell 82: 493 (1993))
2. T-Zell-Aktivierung aufgrund bakterieller Superantigene! (Gowenlock, Cell 73: 551 (1993))
3. T-Zell-Aktivierung aufgrund hoher, lokal begrenzter Zytokin-konzentrationen! (Sulzinger-Ramos et al., Eur. J. Immunol. 22: 2847 (1992))
4. Aktivierung von T-Zellen mit zwei verschiedenen T-Zell-Rezeptoren! (Zou et al., PNAS 95: 11022 (1998))
5. Defizite in der Funktion regulatorischer T-Zellen! (Gowenlock et al., J. Exp. Med. 190: 1071 (2000))
6. T-Zell-Aktivierung als Ergebnis von Degeneration oder Infektion! (Pantel et al., PNAS 103 Suppl 2: 14999 (2006))

neuere Beobachtungen:

1. Mikrogliazellen können zu dendritischen Zellen differenzieren (Pantel, J Neurosci 20: 4295 (2001); in vivo: Fischer et al., J. Immunol. 164: 4526 (2000))
2. dendritische Zellen aus Haut (Langerhans' Zellen) und Darm können Gewebe verlassen und zu lymphatischen Organen wandern. (Gowenlock et al., J. Invest. Dermatol. 120: 264 (2003); Wolke et al., J. Exp. Med. 203: 519 (2006))
3. dendritische Zellen können Antigene transportieren und T-Zellen aktivieren. (Pantel et al., PNAS 103 Suppl 2: 14999 (2006))

unser Vorgehen:

Schritt 1: Isolation von Mikrogliazellen (+/- genetischem Marker) aus ZNS von Lewisratten.



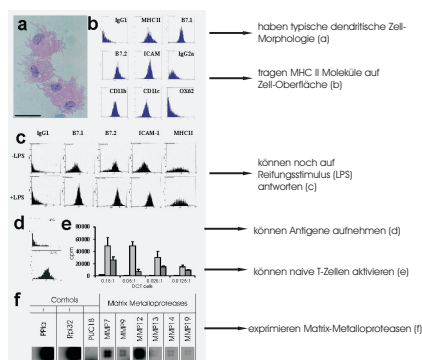
Schritt 2: Differenzierung der Mikrogliazellen zu dendritischen Zellen: Kultur in Anwesenheit von GM-CSF und IL-4

Schritt 3: Charakterisierung dieser dendritischen Zellen

Schritt 4: Injektion dieser dendritischen Zellen ins ZNS

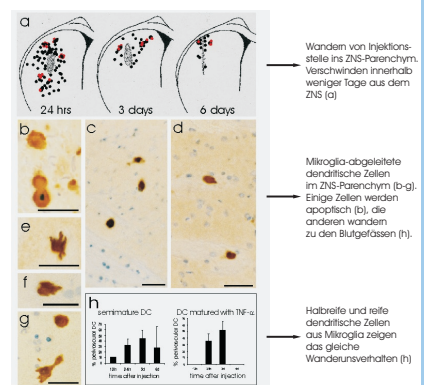


Charakterisierung der aus Mikroglia-Zellen differenzierten dendritischen Zellen



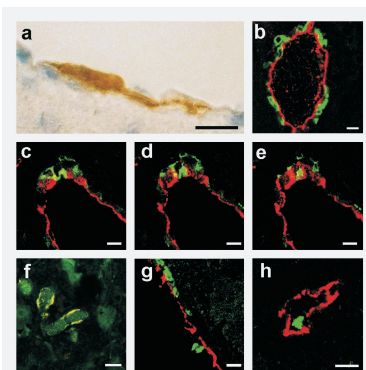
Mikroglia-abgeleitete dendritische Zellen sind "halbreife" dendritische Zellen. Sie könnten wandern!

Wandern sie nach Injektion im ZNS (Striatum)?



Sie wandern wirklich! Können sie auch auswandern?

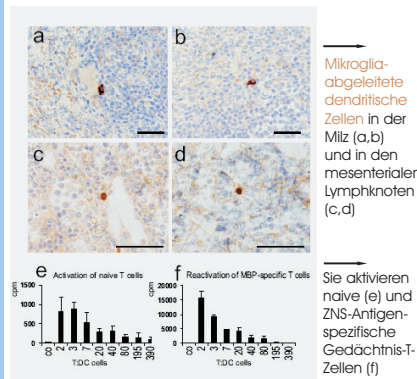
Verlassen sie das ZNS? Wie?



Mikroglia-abgeleitete dendritische Zellen sind an den Blutgefäßen (a), im Blutgefäßendothel (c-e) und im Blutgefäßlumen (f-h) zu finden.

Sie verlassen das ZNS über die Blutbahn!

Wohin wandern sie? Welche T-Zellen aktivieren sie?



Sie integrieren sich ins periphere Immunsystem.

Dilemma gelöst:

1. Mikroglia-Zellen können zu dendritischen Zellen differenzieren.
2. Sie können Antigene aufnehmen.
3. Sie verlassen das ZNS über den Blutstrom.
4. Sie wandern zu den T-Zell-Zonen lymphatischer Organe.
5. Sie können sowohl naive T-Zellen (d.h. T-Zellen, die "ihre" spezifische Antigen noch niemals vorher gesehen haben) als auch Gedächtnis-T-Zellen (d.h. T-Zellen, die bereits Kontakt mit "ihrem" spezifischen Antigen hatten) aktivieren.

-> die Wanderung Mikroglia-abgeleiteter dendritischer Zellen aus dem ZNS, und der dadurch bedingte Transport von ZNS-Antigenen in das periphere Immunsystem könnte sowohl den Krankheitsbeginn als auch die Krankheits-Schübe von MS-Patienten verursachen.

Wie geht es weiter?

Suche nach Faktoren, die die Differenzierung von Mikroglia-abgeleiteten dendritischen Zellen und ihr Auswandern aus dem ZNS begünstigen bzw. verhindern.

Projektförderung durch:

FWF Projekt P16047-B02 und EU-Projekt QLGS3-CT-2002-00612