

Mangel an „Anschauungsmaterial“ für Immunzellen führt zu Autoimmunerkrankungen

Bei Autoimmunerkrankungen greift das Immunsystem den eigenen Körper an. Die Strukturen, gegen die sich diese Attacken richten, werden als Autoantigene bezeichnet. Am Beispiel der Muskelschwäche Myasthenia gravis zeigen Immunologen aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum gemeinsam mit einem internationalen Wissenschaftlerteam, wie es zu diesem selbstzerstörerischen Verhalten kommt: Treffen Abwehrzellen während ihrer Entwicklung im Thymus auf eine unzureichende Menge ihres Autoantigens, so versagt die Toleranzentwicklung gegenüber dem körpereigenen Protein.

Schwäche und schnelle Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur kennzeichnen die Autoimmunerkrankung Myasthenia gravis. Die Symptome können so schwerwiegend sein, dass Patienten auf künstliche Beatmung angewiesen sind. Ausgelöst werden Autoimmunerkrankungen durch Angriffe fehlprogrammierter Immunzellen auf körpereigene Proteine, die in einem solchen Fall als „Autoantigene“ bezeichnet werden. Bei der Muskelschwäche ist der Acetylcholinrezeptor das Ziel der autoaggressiven Immunzellen. Wird der Rezeptor durch Autoantikörper blockiert, ist die Signalübertragung vom Nerv auf den Muskel unterbrochen.

Im Normalfall verhindert der Organismus solche Angriffe gegen körpereigene Gewebe durch eine strenge Erziehung der Abwehrzellen: Während der Entwicklung lernen sie in der Thymusdrüse, „fremd“ – wird attackiert – von „selbst“ – wird toleriert – zu unterscheiden. **Professor Dr. Bruno Kyewski** aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum zeigte bereits vor einigen Jahren, dass im Thymus zu diesem Zweck eine Vielzahl gewebespezifischer Proteine des Körpers ausgebildet wird, gleichermaßen als Anschauungsmaterial für die Immunzellen.

Nun wies Kyewski gemeinsam mit Kollegen in Frankreich, England und Italien nach, dass die Menge eines körpereigenen Proteins im Thymus darüber entscheidet, ob Immunzellen sich tolerant verhalten oder autoaggressiv reagieren. Das Forscherteam entdeckte eine bestimmte genetische Veränderung im Bereich des Schalters (Promoter) für das Gen des Acetylcholinrezeptors. Diese Mutation bewirkt, dass ein als IRF-8 (Interferon Regulatory Faktor-8) bezeichneter Regulationsfaktor nicht mehr an den Schalter andocken kann. Die Folge: Es wird weniger Acetylcholinrezeptor im Thymus produziert. Bei Patienten, die diese Mutation tragen, bricht Myasthenia gravis besonders früh aus.

Untersuchungen an Thymusepithelzellen in der Kulturschale bestätigten den Zusammenhang zwischen IRF8-Bindung und der Menge des produzierten Acetylcholinrezeptors. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Regulationsfaktor AIRE (Autoimmune REgulator) am Geschehen beteiligt ist. IRF8 und AIRE – wahrscheinlich sind noch weitere Elemente beteiligt – wirken zusammen, sodass das Gen für den Acetylcholinrezeptor im Thymus abgelesen werden kann.

Dass die Menge eines Autoantigens im Thymus über die Toleranzentwicklung entscheidet, wurde bereits bei Typ-1-Diabetes, einer weiteren Autoimmunerkrankung, beobachtet. Es fehlte aber bislang eine Erklärung der dahinter stehenden molekularen Mechanismen. Die Wissenschaftler überraschte es besonders, dass bereits eine relativ moderate Schwankung der Autoantigenmenge einen so entscheidenden Effekt auf die Toleranzausbildung hat. Nicht nur bei Autoimmunerkrankungen, so vermutet Kyewski, könnte das Mengenphänomen eine Rolle spielen. Derselbe Mechanismus könnte auch bei der bisher unvollständig verstandenen Toleranz gegenüber Tumorantigenen eine Rolle spielen..

M. Giraud, R. Taubert, C. Vandiedonck, X. Ke, M. Levi-Strauss, F. Pagani, F. E. Baralle, B. Eymard, C. Tranchant, P. Gajdos, A. Vincent, N. Willcox, D. Beeson, B. Kyewski und H.-J. Garchon (2007). An IRF8-binding promoter variant and AIRE control *CHRNA1* promiscuous expression in thymus. Nature Band 448, Seite 934

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968