

Regulatorische Bedeutung von Toll-like receptor Signalen in der Entstehung des Systemischen Lupus Erythematoses

Dr. Lukas Bossaller
(lukas.bossaller@uni-greifswald.de)

Zentrum für Innere Medizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
Bereich Rheumatologie

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Zusammenfassung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische und lebensbedrohliche, autoimmune Erkrankung unbekannter Ätiologie, welche zu multiplen Organpathologien und Nierenerkrankung führen kann. Dabei führt die Entstehung autoreaktiver B-Zellen, die anti-DNS sowie andere Autoantikörper sezernieren, zur Bildung pathogenetisch relevanter Immunkomplexe. Diese können dann Zellen des Immunsystems über endosomale, Nukleinsäure-spezifische Toll-like Rezeptoren (TLR), im Einzelnen TLR3, TLR7 und TLR9, aktivieren, was zur Typ I Interferonproduktion führt. Ein gutes Mausmodell für den humanen SLE, welches abhängig von Typ I Interferon und TLR Signalen ist, ist das Pristan-induzierte Mausmodell für systemische Autoimmunität. Wir haben kürzlich in Zellen und Gewebe dieser Mäuse eine Interferonsignatur gefunden, die derjenigen in SLE-Patienten sehr ähnlich ist. Da TLR9 ein wichtiger Sensor nicht nur für bakterielle DNS, sondern auch für selbst-DNS im Säugetier ist, wurde zunächst vermutet, dass das Fehlen von TLR9 einen protektiven Effekt in Mausmodellen für SLE haben sollte. Überraschenderweise hatten TLR9-defiziente Mäuse aber eine verstärkte Lupusaktivität und Nierenbeteiligung. Im Mausmodell für Pristan-induzierte Autoimmunität, welches in unserem Labor sehr gut etabliert ist, wollen wir den Effekt der TLR9-Defizienz bezüglich der Initiierung, aber auch späterer Stadien der Lupuserkrankung genauer untersuchen. Im Einzelnen wollen wir den Mechanismus der verstärkten Rekrutierung von potentiell pathogenetisch relevanten, inflammatorischen Monozyten in TLR9-defizienten Mäusen verstehen, sowie die Gründe für die vermehrte Nierenerkrankung aufdecken. Um festzustellen, welche Zellen am Krankheitsprozess beteiligt sind, planen wir, gemischte TLR7/TLR9-defiziente chimäre Mäuse herzustellen, indem wir Wildtyp-Mäuse mit Stammzellen von Allotyp- und CD45-diskordanten TLR7KO und TLR9KO rekonstituieren, um in diesen Chimären den Effekt von Pristan-induzierter Autoimmunität hinsichtlich der Beteiligung von B-Zellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und Granulozyten bezüglich verschiedener pathogenetischer Aspekte zu untersuchen. In einem translationalen Ansatz möchten wir SLE-Patienten identifizieren, bei denen pDCs mit einer gesteigerten TLR7 gegenüber TLR9-getriggerten Interferon alpha-Produktion reagieren. Wir vermuten, dass SLE Patienten, die darüber hinaus eine zytoplasmatische Fluoreszenz im HEp-2-Test sowie einen Verlust an anti-DNS-Autoantikörpern der Klasse IgM aufweisen, möglicherweise Defekte in der TLR9-Signaltransduktion aufweisen könnten. Um Patienten mit Defekten in den zytoplasmatischen DNS-Erkennungswegen oder Abbauwegen zu identifizieren, werden wir zusätzlich Monozyten von SLE-Patienten und Kontrollen mittels verschiedener Aktivatoren zytoplasmatischer DNS-Erkennung stimulieren.

Ausgewählte Publikationen Dr. L. Bossaller

1) TLR9 Deficiency Leads to Accelerated Renal Disease and Myeloid Lineage Abnormalities in Pristane-Induced Murine Lupus.

Bossaller L, Christ A, Pelka K, Nündel K, Chiang PI, Pang C, Mishra N, Busto P, Bonegio RG, Schmidt RE, Latz E, Marshak-Rothstein A

J Immunol. 2016 08 15. PMID: 29135573

2) The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation.

Franklin BS, Bossaller L, De Nardo D, Ratter JM, Stutz A, Engels G, Brenker C, Nordhoff M, Mirandola SR, Al-Amoudi A, Mangan MS, Zimmer S, Monks BG, Fricke M, Schmidt RE, Espevik T, Jones B, Jarnicki AG, Hansbro PM, Busto P, Marshak-Rothstein A, Hornemann S, Aguzzi A, Kastenmüller W, Latz E

Nat Immunol. 2014 Aug . PMID: 29135573

3) Gadolinium-based compounds induce NLRP3-dependent IL-1 β production and peritoneal inflammation.

Schmidt-Lauber C, Bossaller L, Abujudeh HH, Vladimer GI, Christ A, Fitzgerald KA, Latz E, Gravallese EM, Marshak-Rothstein A, Kay J

Ann Rheum Dis. 2015 Nov . PMID: 29135573

4) RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA.

Sirois CM, Jin T, Miller AL, Bertheloot D, Nakamura H, Horvath GL, Mian A, Jiang J, Schrum J, Bossaller L, Pelka K, Garbi N, Brewah Y, Tian J, Chang C, Chowdhury PS, Sims GP, Kolbeck R, Coyle AJ, Humbles AA, Xiao TS, Latz E

J Exp Med. 2013 Oct 21. PMID: 29135573

5) Overexpression of membrane-bound fas ligand (CD95L) exacerbates autoimmune disease and renal pathology in pristane-induced lupus.

Bossaller L, Rathinam VA, Bonegio R, Chiang PI, Busto P, Wespiser AR, Caffrey DR, Li QZ, Mohan C, Fitzgerald KA, Latz E, Marshak-Rothstein A

J Immunol. 2013 Sep 01. PMID: 29135573

6) Cutting edge: FAS (CD95) mediates noncanonical IL-1 β and IL-18 maturation via caspase-8 in an RIP3-independent manner.

Bossaller L, Chiang PI, Schmidt-Lauber C, Ganesan S, Kaiser WJ, Rathinam VA, Mocarski ES, Subramanian D, Green DR, Silverman N, Fitzgerald KA, Marshak-Rothstein A, Latz E

J Immunol. 2012 Dec 15. PMID: 29135573