

Neues Protein hilft B-Zellen bei der Immunabwehr

Das Immunsystem spielt eine wichtige Rolle für die Gesunderhaltung des Menschen. Dr. Gina Fiala hat im Team von Prof. Dr. Wolfgang Schamel an der Immunologie der Universität Freiburg mit dem Protein Kidins220/ARMS einen wichtigen Baustein im immunologischen Netzwerk charakterisiert. Dieser ist an der Reifung der B-Zellen beteiligt und so mitverantwortlich für die adaptive Immunabwehr.

Die Bestandteile der adaptiven spezifischen Abwehr des Immunsystems sind die B- und T-Zellen, deren Vorläuferzellen aus dem Knochenmark stammen und an unterschiedlichen Orten reifen und ausdifferenzieren. Sie tragen membranständige Rezeptoren, mit denen sie Fremdstoffe und Antigene erkennen können. B-Lymphozyten beginnen im Knochenmark als Prä-B-Zellen, die erst einen Vorläufer des Rezeptors an ihrer Zelloberfläche besitzen. Kidins220 ist am Ausprägungsprozess des B-Zell-Rezeptors (BCR) mitbeteiligt, der in der Entwicklung und Reifung von B-Zellen eine sehr zentrale Rolle spielt. Dabei beeinflusst es die Weiterleitung des Signals vom Rezeptor ins Zellinnere, indem es mit dem BCR interagiert. Fehlen die Signale des Rezeptors, weil Kidins220 nicht vorhanden ist, ist auch die B-Zell-Entwicklung beeinträchtigt.

Der Rezeptor ist ein Multiproteinkomplex auf der Zelloberfläche, der die entscheidenden Signale für die Proliferation und Aktivierung in jedem Schritt der Entwicklung sendet. „Wenn es den B-Zell-Rezeptor nicht gibt oder er keine Signale leitet, gibt es keine B-Zelle“, bringt Postdoktorandin Dr. Gina Fiala es auf eine einfache Formel.

Sie forscht am Institut für Biologie III der Universität Freiburg im Team von Prof. Dr. Wolfgang Schamel an B-Zellen und B-Zell-Rezeptoren. B-Zellen zirkulieren durch Blut- und Lymphbahnen, bis ein Antigen an den BCR bindet. Das setzt den Aktivierungsprozess in Gang: Die B-Zelle nimmt das Antigen auf, zerlegt es und exponiert es zusammen mit MHC II als Komplex an der Zelloberfläche. T-Helferzellen, die diesen Komplex erkennen, produzieren Zytokine und unterstützen so die Aktivierung und Antikörperproduktion der B-Zellen.



Analysiert die Entwicklung und Ausprägung des B-Zell-Rezeptors (BCR) auf B-Zellen: Dr. Gina Fiala.
© privat

Kidins220/ARMS: Zwei Namen – ein Protein

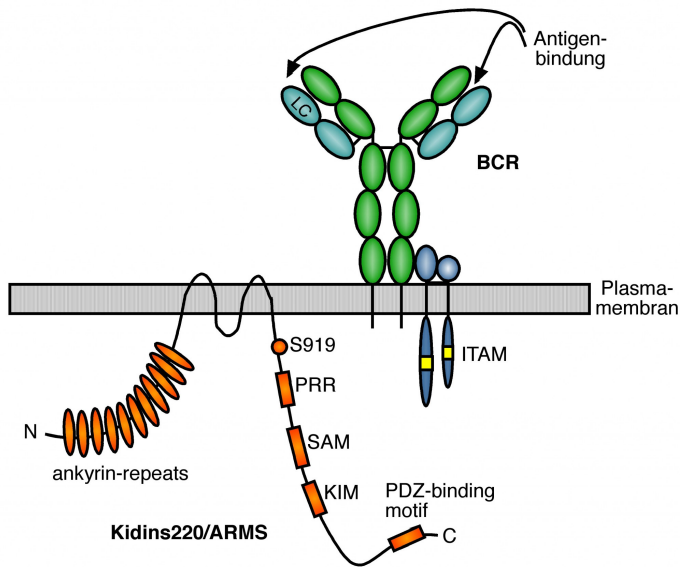
Unabhängig von zwei Arbeitsgruppen entdeckt, bekam dasselbe Protein zwei verschiedene Namen, aufgrund des unterschiedlichen Augenmerks der Forscher. Die einen nannten es ARMS (ankyrin repeat rich membrane spanning) und die anderen, die es ursprünglich als Substrat für Proteinkinase D in Neuronen fanden, Kidins220 (kinase-D-interacting substrate of 220 kDa). Es ist ein sehr großes, hoch konserviertes integrales Membranprotein, das mit vielen Motiven verschiedene Protein-Protein-Wechselwirkungen vermitteln kann. Mit seinen multiplen Interaktionsbereichen ist Kidins220 ein geeigneter Kandidat, als Signalplattform zu agieren, indem es zellspezifische Effektoren für die Aktivierung bestimmter Rezeptoren rekrutiert. Man findet Kidins220 durch alle phylogenetischen Gruppen hindurch und ubiquitär exprimiert auf den meisten Zellen des Organismus. „Es scheint in generellen Prozessen der Zelle eine Rolle zu spielen, so auch im Immunsystem“, erzählt Fiala.

Zuerst wurde es in Nervenzellen entdeckt, wo es mit Mikrotubuli und Aktin interagiert und neben neuronaler Differenzierung und Überleben auch die synaptische Plastizität moduliert. Embryonen ohne das lebenswichtige Kidins220 sterben bei der Geburt mit schweren neuronalen und vaskulären Defekten. Es ist involviert in die Regulation von Gleichgewicht zwischen Zelltod und Überleben, indem es essenzielle Signalwege beeinflusst. Fiala fand Kidins220 per Zufall. „Wir hatten uns gefragt, ob es Proteine gibt, die an den Rezeptor binden, bevor dieser aktiviert wird“, sagt sie, „und sind per Massenspektrometrie auf Kidins220 als neuen Interaktionspartner gestoßen.“ BCR-Signaltransduktionen scheinen ohne Kidins220 anders abzulaufen.

B-Zell-Entwicklung und -Aktivierung beeinträchtigt

Mittlerweile sind viele Interaktionen mit Rezeptoren bekannt, in die Kidins220 involviert ist. Einer ist der BCR, der beispielsweise über den MAP-Kinase-Signalweg die Entwicklung von B-Zellen und ihre optimale Zellaktivierung während der Immunantwort induziert. Der BCR stellt die Spezifität für die Antigene her, indem er nach Aktivierung die Signalkaskade in Gang setzt, an deren Ende ERK (Extracellular-signal Regulated Kinase) letztlich das Feintuning von Transkriptionsfaktor und damit die Aktivierung der B-Zelle reguliert. Die Experimente von Fiala zeigen, dass ohne Kidins220 nur eine abgeschwächte Signalleitung stattfinden kann. „Wir konnten zeigen, dass Kidins220 für eine volle Aktivierbarkeit der B-Zellen wichtig ist“, sagt die Immunbiologin. Sowohl die Anzahl der produzierten B-Zellen als auch ihre Qualität ist geringer, wenn Kidins220 durch Knock-out im Mausmodell oder shRNA (small hairpin RNA, ein Hilfsmittel zur RNA-Interferenz) in Zelllinien deletiert wurde. Im BCR gibt es sogenannte leichte und schwere Ketten, die an der Antigenerkennung mitwirken. Zellen mit der leichten Kette Lambda, die Lambda-light-chain (λ LC), werden ohne Kidins220 gar nicht mehr hergestellt, sondern nur noch solche mit Kappa-light-chain (κ LC). „Der Verlust von Kidins220 führt dazu, dass die B-Zellen, die aus dem Knochenmark entlassen werden, für bestimmte Antigene blind sind, weil diese Lambda-light-chain-abhängig sind“, meint Fiala, „und für diejenigen, die sie erkennen, sind sie weniger sensitiv, also schlechter aktivierbar.“ Das resultiert in einem schwächeren Signal bei der Antigenbindung und einer weniger effizienten Immunantwort.

Bedeutung für Immundefizienz und Krebs



Auf der Zelloberfläche exprimieren B-Zellen den B-Zell-Rezeptor (BCR), dessen Signale für die Entwicklung und Aktivierung von B-Zellen elementar sind. Bindet Antigen an den BCR, werden die ITAM im BCR phosphoryliert und das Signal ins Zellinnere geleitet, wodurch Signalkaskaden aktiviert und zelluläre Entscheidungen getroffen werden. (ITAM (Immunreceptor tyrosine-based activation motif): Intrazelluläres Motiv, bei dem die Tyrosinreste phosphoryliert werden und bei der Signaltransduktion mitwirken.) Das Protein Kidins220 interagiert mit dem BCR und beeinflusst die Aktivierbarkeit der B-Zelle, indem es verstärkend auf die BCR-Signalkaskade wirkt.
© Dr. Gina Fiala, Universität Freiburg

Wie Kidins220 exakt in der Signaltransduktion agiert, ist noch Teil der aktuellen Forschung. Bisher kam Kidins220 im BCR-induzierten MAP-Kinase-Signalweg nicht vor, und nun weiß man, dass es ein positiver Regulator der BCR-Funktion ist und schon weit oben in die Kaskade eingreift. „Wir gehen davon aus, dass Kidins220 schon die Aktivierung der ersten beiden Kinasen Lyn und Syk beim BCR beeinflusst“, verrät Fiala, „und so ein Modulator von Signalstärke und -länge ist.“ Man geht davon aus, dass Kidins220 eine tragende Rolle in Zellproliferation und Zyklusprogression hat. Im Immunsystem kann ein zu schwaches Rezeptor-Signal neben einer ineffektiven Immunantwort auch den Verlust der Selbsttoleranz zur Folge haben, da während der Entwicklung potenziell auto-reaktive Zellen nicht zuverlässig eliminiert werden. Aufgrund der Beteiligung in Überlebenssignalwegen muss Kidins220 auch als potenzielles Onkogen angesehen werden. „Ein von Krebszellen häufig genutzter Weg ist, die ERK-Kaskade vermehrt anzuschalten und damit eine starke Proliferation auszulösen“, meint Fiala, „wenn Kidins220 hier eine Regulatorfunktion hat, könnte es die Kaskade auch stark aktivieren.“

Eine andere Arbeitsgruppe hat bereits gezeigt, dass in manchen Melanoma-Zellen Kidins220 überexprimiert wird. Ebenso ist eine mögliche Rolle in der Leukämie-Entstehung naheliegend. Ist Kidins220 defizient, könnte man es möglicherweise den Patienten über Knochenmarks-Transplantationen übertragen oder über zellbasierte Therapien die Immunzellen mit vollständigen Antikörpern ausstatten. Ist es überexprimiert, könnte man eventuell mit inhibitorischen Medikamenten den MAP-Kinase-Weg wieder optimal regulieren.