

Berichte aus der Biologie

Anna von Mikecz

**Molekulare Mechanismen
der systemischen Autoimmunität -
Prozessierung von nucleären Autoantigenen
durch das Ubiquitin-Proteasomen-System**

D 61 (Habil.-Schr. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag
Aachen 2004

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Habil.-Schr., 2002

Copyright Shaker Verlag 2004

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8322-3313-X

ISSN 0945-0688

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Autoantikörper gegen Proteine des Zellkerns (nucleäre Proteine) sind ein besonderes Kennzeichen von systemischen Autoimmunerkrankungen, wie dem systemischen Lupus erythematodes und der Sklerodermie. Sowohl die Pathogenese dieser Erkrankungen, als auch die molekularen Mechanismen der Entstehung einer systemischen Autoimmunantwort gegen intrazelluläre Proteine konnten bislang nicht aufgeklärt werden.

Da vieles dafür spricht, dass systemische Autoimmunantworten Antigen-getrieben sind, wurde in der vorgelegten Arbeit die Antigenprozessierung von nucleären Proteinen untersucht. Intrazellulär synthetisierte Proteine, also theoretisch auch die Autoantigene, werden vom Ubiquitin-Proteasomen-System abgebaut. Mittels indirekter Immunfluoreszenz und spezifischer Inhibition der Proteasomen-abhängigen Proteolyse konnte gezeigt werden, dass spleißosomale Komponenten und die Histone mit Proteasomen im Nucleoplasma kolokalisieren und auch proteasomal degradiert werden. Centromere und nucleoläre Proteine, wie Topoisomerase I und Fibrillarin, kolokalisieren dagegen nicht mit Proteasomen und werden auch nicht proteasomal degradiert.

Mittels eines Rekrutierungssystems liess sich jedoch der Proteasomen-abhängige Abbau von Fibrillarin induzieren. Quecksilberchlorid induzierte in der Zellkultur durch die spezifische Inhibition der Transkription der ribosomalen RNA (rRNA) eine Umverteilung von Fibrillarin aus dem Nucleolus in nucleoplasmatische Aggregate. Im Nucleoplasma kolokalisierte Fibrillarin nicht nur mit Proteasomen, sondern bei Hemmung der proteasomalen Proteolyse durch Lactacystin kam es auch zu einer Akkumulation von Fibrillarin-Ubiquitin-Konjugaten. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das Autoantigen Fibrillarin im Nucleolus normalerweise von der Antigenprozessierung sequestriert ist, und dass Quecksilber die Prozessierung von Fibrillarin durch das Ubiquitin-Proteasomen-System induziert.

Da (1) die Umverteilung von Fibrillarin und die Kolokalisation mit den Proteasomen in dendritischen Zellen von Quecksilber-belasteten Mäusen nachgewiesen wurde, die gleichzeitig Autoantikörper gegen Fibrillarin produzierten und (2) die Rekrutierung von nucleären Autoantigenen zur Proteasomen-abhängigen Proteolyse auch mit anderen Umweltfaktoren induziert werden kann, wird für die Entstehung systemischer Autoimmunität die folgende Hypothese formuliert:

Exogene Noxen verändern die Struktur und Funktion des Zellkerns derart, dass es zu einer Rekrutierung von nucleären Autoantigenen zur Antigenprozessierung durch Proteasomen kommt. Die Proteasomen generieren mehr oder neue Peptide (antigene Determinanten), die auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Vorher nicht prozessierte (cryptische) antigene Determinanten werden fälschlicherweise als "fremd" erkannt und induzieren eine systemische Autoimmunantwort gegen die entsprechenden nucleären Autoantigene.