

Befund zu Funktion und Interaktion von CD177 und PR3

Bensberg 23.05.07

Neue Erkenntnisse über Krankheitsmechanismus von Blutgefäßentzündungen

Möglicher Angriffspunkt für gezielte Therapie

16.05.2007 - Einen Angriffspunkt für die Entwicklung einer gezielten Therapie von Blutgefäßentzündungen, die das körpereigene Immunsystem auslöst, haben jetzt Forscher der Franz-Volhard-Klinik (FVK) für Herz-Kreislauf-Krankheiten der Charité - Universitätsmedizin Berlin/Helios Klinikum und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch identifiziert. Sie fanden heraus, dass ein spezieller Oberflächenrezeptor (NB1) ein Molekül (Autoantigen) auf der Oberfläche bestimmter weißer Blutzellen präsentiert, wo es das Immunsystem erkennt und bindet. Diese Reaktion löst den Entzündungsprozess aus. NB1 ist deshalb ein potentieller Angriffspunkt für die so genannten ANCA-Gefäßentzündungen, berichten Dr. Sibylle von Vietinghoff (FVK), Prof. Friedrich Luft (FVK, MDC) und Prof. Ralph Kettritz (FVK).

Auslöser der Blutgefäßentzündungen oder Vaskulitiden sind vom Immunsystem gebildete Antikörper, die **nicht mehr zwischen "eigen" und "fremd" unterscheiden können**. Sie richten sich gegen die häufigsten weißen Blutzellen, die neutrophilen Granulozyten, bzw. gegen ein Enzym, das normalerweise im Zellplasma dieser Blutzellen sitzt, die **Proteinase 3 (PR3)**.

Neutrophile Granulozyten sind Teil des Immunsystems und vernichten eigentlich Viren und Bakterien. Alle neutrophilen Granulozyten verfügen im Zellplasma über das Enzym Proteinase 3 (PR3). **PR3 spielt bei einer Form von Blutgefäßentzündungen eine Rolle, da es die Bildung von Autoantikörpern hervorruft**. Diese Antikörper werden deshalb ANCA (Antineutrophile-Zytoplasmatische Autoantikörper) genannt.

ANCA-Auto-Antikörper greifen aber nur die weißen Blutzellen an, die das Enzym PR3 auf ihrer Oberfläche "zur Schau" stellen. Die Blutzellen, die das Enzym weiter in ihrem Zellinnern tragen, bleiben von dem Angriff der Auto-Antikörper verschont. Die Bindung der ANCA-Antikörper an das auf der Zelloberfläche sitzende PR3 aktiviert die weißen Blutzellen, die daraufhin körpereigene Strukturen angreifen und die Entzündungsprozesse in den Blutgefäßen auslösen. Diese Entzündungen können alle Organe in Mitleidenschaft ziehen und lebensbedrohlich werden.

Bisher war unbekannt, wie das Enzym auf der Zelloberfläche der Blutzellen präsentiert wird. Wie Dr. von Vietinghoff und ihre Kollegen in Berlin-Buch jetzt zeigen konnten, hat es einen "Helfer", der es an der Oberfläche der Blutzellen präsentiert. Dieser Helfer ist ein Membranankerprotein, in der Fachsprache kurz **NB1 (CD177)** genannt. Für ihre Arbeit hatten die Forscher Blutproben von über 200 gesunden Freiwilligen sowie Patienten mit ANCA-Gefäßentzündungen untersucht und miteinander verglichen. Sie stellten fest, dass das Enzym **PR3 und der Rezeptor NB1 verstärkt bei Patienten mit ANCA-Blutgefäßentzündungen auf der Zelloberfläche der Blutzellen zu finden ist. Dabei konnten sie nachweisen, dass NB1 für die Oberflächenpräsentation von PR3 notwendig ist.**

NB1 ist deshalb nach Auffassung von Dr. von Vietinghoff, Prof. Kettritz und Prof. Luft ein potentieller Angriffspunkt für eine Therapie. Zwar können die Gefäßentzündungen und ihre Folgeerkrankungen, wie etwa die Wegener Granulomatose, eine seltene, aber schwere Erkrankung, die alle Organe des Körpers und auch die Nieren, betrifft, behandelt werden. Bisher eingesetzte Medikamente unterdrücken jedoch das gesamte Immunsystem, wodurch die Patienten anfälliger für Infektionen werden.

Durch die unspezifische Immuntherapie sowie durch Blutwäsche (Dialyse), gesunden jedoch die Nieren der Betroffenen häufig. "Das ist eine der seltenen Nierenerkrankungen, bei der die Patienten wieder von der Dialyse wegkommen können", sagte Prof. Kettritz. Die Krankheit kann jedoch immer wieder auftreten. Gelänge es aber, NB1 zu blockieren und damit die Präsentation von PR3 auf der Oberfläche der Blutzellen zu verhindern, könnten diese Blutgefäßentzündungen eingedämmt und eventuelle Rezidive, Wiederauftreten der Erkrankung, verhindert werden. "Deshalb ist jeder spezifische Therapieansatz, der sich auf unseren Erkenntnissen aufbauend entwickeln lässt, ein Segen", betonte Prof. Kettritz.

Originalveröffentlichung: Sibylle von Vietinghoff, Gisela Tünnemann, Claudia Eulenberg, Maren Wellner, M. Cristina Cardoso, Friedrich C. Luft and Ralph Kettritz; "NB1 mediates surface expression of the ANCA antigen proteinase 3 on human neutrophils"; *Blood* 2007, Vol 109, Nr. 10, pp. 4487-4493.

PRTN3 proteinase 3 (serine proteinase, neutrophil, Wegener granulomatosis autoantigen) [*Homo sapiens*]

GeneID: 5657 updated 30-Nov-2006

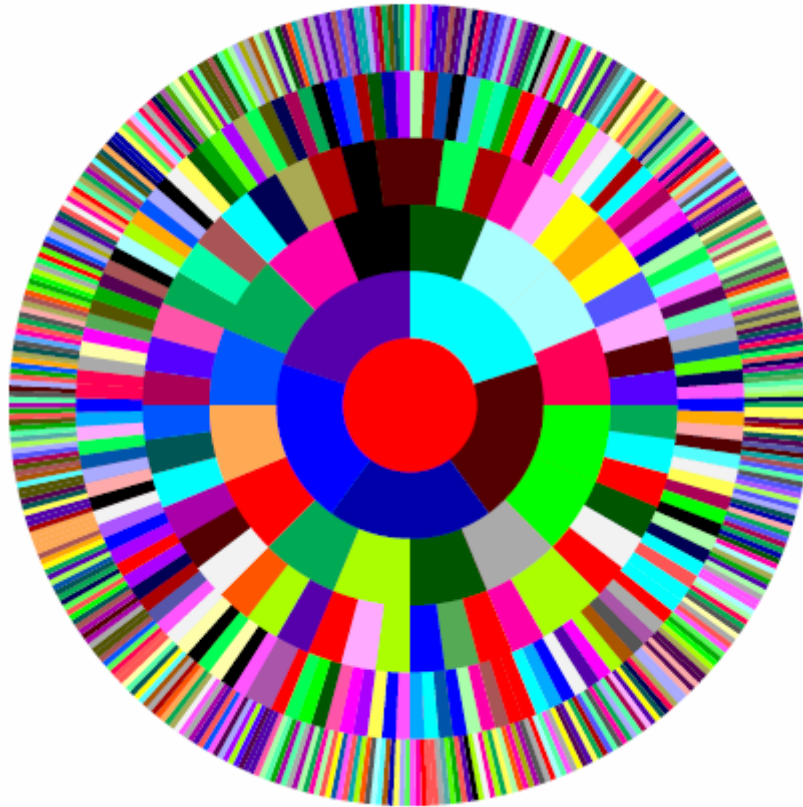
CD177 CD177 molecule [*Homo sapiens*]

GeneID: 57126 updated 12-May-2007

nb.: NB1 ist notwendig für eine Oberflächenrepräsentation von >><< PR3

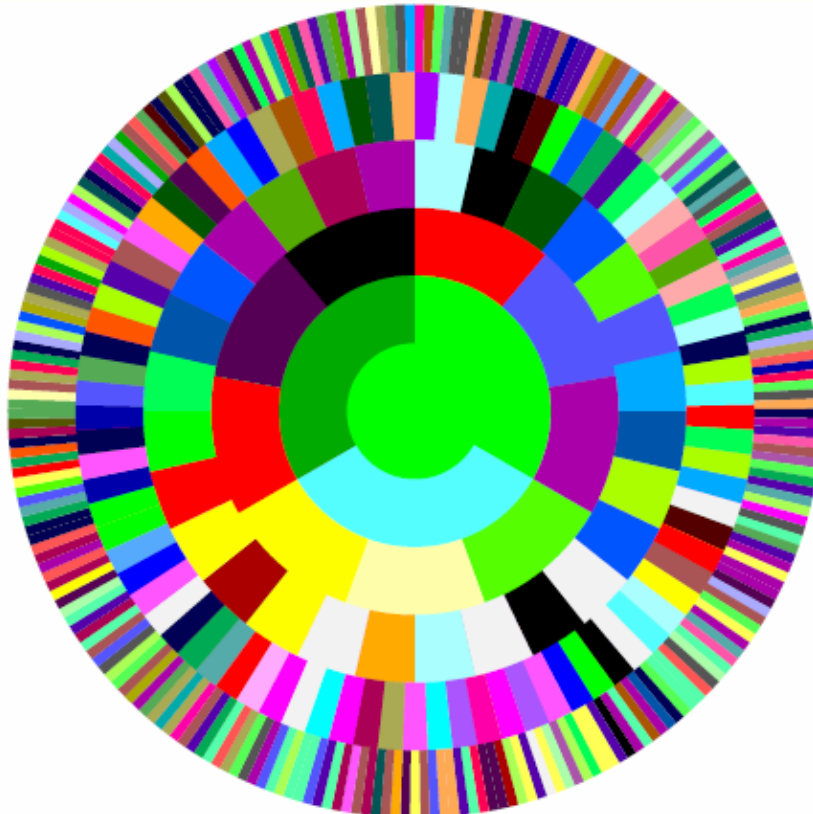
Sequenz: NBl_CD177_all_d_kreis - 23.05.2007 PerZan

Codon:



Sequenz: PR3_all_d_kreis - 03.12.2006 PerZan

Codon: #0004 TCA Ser *53



- ATT** + **TAT** →
1. PR3 ruft komplementäre **entzündungsbildende ANCA-Autoantikörper** hervor
 2. **ATA-61** ist ein metasystemischer Marker für **Immunprozesse/ Entzündung** .
 3. So ist es nur folgerichtig, wenn PR3 im Kern das zu ATA struktur-komplementäre Farbmerkmal, nämlich **TAT-62** aufweist.
 4. NB1 ist notwendig für eine Oberflächenrepräsentation von >><< PR3

Dabei könnte das **ATT-19** (orangerot) des NB1/CD177 der ideale Moderator der energetisch sehr aufwendigen Beziehung der Komplementärfarben **TAT-62 Grün** >< **ATA-61 Magenta** sein:
es steht im Farbspektrum in der Mitte beider Farbbereiche:



5. Die Wechselwirkung von Magenta-Grün ist höchst dynamisch und (Möbius-Band) ambivalent.
 Dies könnte die Funktion "Nicht-Unterscheidbarkeit eigen-fremd" der Autoimmunzellen bestätigen....
6. Interessant auch die signifikanten orange-roten Korrespondenzstellen (Kern-Repräsentanz CD177)
 im lev n-2 des PR3 (13 h + 21 h).