

Bovine Leukozyten Adhäsionsdefizienz (BLAD) – Adhäsionsmoleküle in concert

Kerstin E. Müller, Klinik für Klautiere, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, Königsweg 65, 14163 Berlin

Aus den Jahren 1985 und 1989 stammen Fallbeschreibungen über eine Immundefizienz bei Holstein Friesian Rindern, die klinisch durch rezidivierende Weichteilinfektionen, schlechte Wundheilung, Stomatitis und Gingivitis gekennzeichnet war. Neben einer extremen Leukozytose, die auf einer Granulozytose beruhte, konnte eine defiziente Funktion neutrophiler Granulozyten nachgewiesen werden. Aus diesem Grunde gab man der Erkrankung den Namen Bovine Granulocytopathy Syndrome. Da die Erkrankung in bestimmten Kuhfamilien gehäuft auftrat, bestand schon damals der Verdacht, daß es sich um eine Erbkrankheit handelte. Bei dem Besuch eines Kongresses von Humanimmunologen stellte der amerikanische Tierarzt Marcus E. Kehrli Jr. fest, daß zwischen dem Bovine Granulocytopathy Syndrome und einer Erbkrankheit des Menschen, der Leukozyten Adhäsionsdefizienz (LAD), eine auffällige Ähnlichkeit bestand. LAD beruht auf einer mangelhaften Expression bestimmter Oberflächenstrukturen auf der Membran von Leukozyten, den sogenannten Adhäsionsmolekülen (AM). Diese AM vermitteln Zellkontakte zwischen Leukozyten und Endothelzellen und von Leukozyten untereinander. Zum einen wird auf diese Weise ermöglicht, daß der Leukozyt den Blutstrom verlässt um sich an den Ort einer Gewebläsion oder Infektion zu begeben; zum anderen tragen AM zur interzellulären Kommunikation bei, da sie im Stande sind, Signale vom Innern der Zelle nach außen zu transportieren und umgekehrt. Im Falle einer Infektion werden die Leukozyten durch Lock- und Botenstoffe (Chemokine, Zytokine) zum Ort des Geschehens geleitet. Sie verlangsamen ihre Strömungsgeschwindigkeit und rollen entlang der Gefäßwand um schließlich zum Stillstand zu kommen und das Gefäß zu verlassen. Bei dem Prozess der Leukozytenemigration handelt es sich um ein gut-orchestriertes Geschehen, bei dem verschiedene AM und Zytokine eine Rolle spielen. Im Falle der LAD des Menschen betrifft die Defizienz eine Familie von AM, die ausschließlich auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert wird, die β_2 -Integrine. Integrine stellen eine ontogenetisch alte Gruppe Moleküle dar, die aus einer α und einer β -Kette bestehen. Die Rezeptormoleküle der β_2 -Integrine gehören zur Immunglobulinfamilie. Die Intensität von Bindungen kann über die Anzahl exprimierter Moleküle, deren Aktivierungszustand und über die Konzentration von AM am Ort des Zellkontaktes moduliert werden. Die β_2 -Integrine erlauben dem Leukozyten von einem nicht adhäsiven in einen adhäsiven Zustand überzugehen. Bei der LAD des Menschen führt eine Mutation im Gen (D128G), das die β_2 -Kette des Integrinmoleküls kodiert zu einer Konformationsänderung im Molekül. Dadurch wird die Assoziation der α mit der β Kette gestört und kann das AM nicht auf eine normale Art und Weise exprimiert werden (< 2% der normalen Expression). Da die Aminosäuresequenz des Integrinmoleküles des Rindes an der Stelle des Defektes mit der des Menschen zu 100% übereinstimmt, war es möglich, den Gentest des Menschen in modifizierter Form beim Rind anzuwenden, wodurch das Bovine Granulocytopathy Syndrome als Bovine LAD identifiziert werden konnte. Der Test erlaubt darüber hinaus die Identifikation von Trägern des defekten Gens.

Nach der Entdeckung der Erbkrankheit beim Rind wurde versucht einen gemeinschaftlichen Ahnen zu ermitteln. Es gelang, den Defekt bis in das Jahr 1956 zu einem in der Zucht äußerst populären Bullen zurückzuverfolgen, über den der Defekt weltweite Verbreitung fand. Durch konsequente Anwendung des Gentestes und Kennzeichnung von Trägertieren war es möglich, die Erkrankung innerhalb weniger Jahre fast vollständig auszumerzen.

Rinder mit BLAD leiden schon im jugendlichen Alter an rezidivierenden Weichteilinfektionen vor allem Lungenentzündungen, schlecht heilenden Wunden und Hautkrankheiten. Auffällig sind zudem die Entzündung des Zahnfleisches, die sich bis in das Zahnfach fortsetzen können und zu Zahnausfall führen können. Pathologisch-anatomisch fallen die Krankheitsprozesse durch die Abwesenheit von Eiter auf und auch im histologischen Bild ist keine Gewebsinfiltration mit Granulozyten zu finden. Ausnahme bildet die Lunge, bei der sowohl Gebiete mit fehlender als auch Gebiete mit ausgedehnter Granulozyteninfiltration zu finden sind. Die enorme Granulozytose und die Abwesenheit jeglicher Granulozyteninfiltration infizierter Gewebe erklärt sich aus der Tatsache, daß die Zellmigration im Falle des neutrophilen Granulozyten ausschließlich abhängig von β_2 -Integrinen erfolgt. Aufgrund der stets wiederkehrenden Infektionen bedürfen Rinder mit BLAD einer intensiven Behandlung und bleiben, wenn sie nicht an einer Sepsis sterben, in ihrer Entwicklung zurück. Interessanterweise wurden in verschiedenen Ländern Tiere mit BLAD beobachtet, die einen geringeren Entwicklungsrückstand zeigten als üblich und ein Lebensalter von bis zu fünf Jahren erreichten.

Bei Rindern mit BLAD sind die Granulozytenfunktionen erheblich gestört. Ob und inwieweit jedoch die Lymphozytenfunktion eingeschränkt ist, war lange Zeit nicht bekannt. Im Rahmen eines PhD-Projektes wurde die Lymphozytenfunktion bei Rindern mit BLAD untersucht. Das Lymphocyte Function Antigen -1 (LFA-1) ist ein Mitglied der β_2 -Integrinfamilie, das initiale Zellkontakte ermöglicht und bestehende Zellkontakte verstärkt. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Erkennung von Fremdartigen. Verschiedene spezifische Lymphozyten-vermittelte Immunantworten wurden an Rindern mit BLAD und gesunden Kontrolltieren untersucht. Dabei zeigte sich, daß Rinder mit BLAD im Stande sind Hauttransplantate von anderen Rindern zu erkennen und abzustößen. Der Abstossungsprozess nach erstmaliger Hauttransplantation dauerte länger als bei Kontrolltieren; Nach wiederholter Hauttransplantation wurde ein vom gleichen Donortier stammendes Transplantat schneller abgestoßen; der Abstossungsprozeß dauerte aber immer noch länger als bei gesunden Tieren. Mit Hilfe eines Zytotoxizitätstests war es möglich zu zeigen, daß Transplantat-infiltrierende Lymphozyten im Stande waren Fremdartigen zu erkennen und Zellen des Donortieres gezielt abzutöten. Nach Impfung mit Tetanusvakzine und Tollwutvakzine setzte die Antikörperproduktion später ein und war niedriger als bei gesunden Kontrolltieren. Ebenso verhielt sich die Vermehrungsrate von Lymphozyten geimpfter Tiere nach Stimulation mit Tetanus- oder Tollwutantigen. Lymphozyten von BLAD Rindern hafteten in weit geringem Maße an Flächen, die mit Rezeptormolekülen bedeckt waren. Interessanterweise konnte die existierende Bindung durch einen gegen die β_2 -Kette des Integrinmoleküles gerichteten blockierenden monoklonalen Antikörper beinahe völlig aufgehoben werden, was beweist daß das Integrinmolekül an der Bindung beteiligt war.

Insgesamt konnten die Untersuchungen zeigen, daß die β_2 -Integrin Defizienz bei Rindern mit BLAD zu erheblichen Einschränkungen der Lymphozytenfunktion führt. Die Funktionsstörungen sind jedoch weniger schwerwiegend als diejenigen der Granulozyten. Nach wiederholter Stimulation erwiesen sich auch Lymphozyten von BLAD Rindern als lernfähig. Interessanterweise schienen die Lymphozyten, obwohl sie mit einer Reihe alternativer Moleküle ausgestattet sind, noch stets den β_2 -Integrinen den Vorzug zu geben. Von BLAD können wir lernen, daß die Gruppe der β_2 -Integrine eine ganz wichtige Funktion bei der Entstehung von Immunantworten hat. Ein und dieselbe Mutation scheint nicht im selben Phänotyp zu resultieren. Die Granulozytenfunktion ist durch die Erkrankung am stärksten eingeschränkt. In der Lunge gibt es augenscheinlich Alternativmoleküle, die das Austreten von Granulozyten vermitteln. Lymphozyten von Rindern mit BLAD weisen ebenfalls eine erhebliche Funktionseinschränkung auf, sind aber in begrenztem Umfang zur Erzeugung spezifischer Immunantworten fähig.