

Der Ca²⁺-Einstrom-abhängige Pemphigus-signalweg: (1) Bindung Dsg1-spezifischer Autoantikörper (2) Aktivierung des IP3R, (3) Ca²⁺-Ausstrom aus dem ER, (4) Aktivierung des Stim1-Orai1-Kanals zur Regeneration des ER-Ca²⁺-Spiegels, (5) Aktivierung von PKC durch Ca²⁺, (6) Störung der Desmosomen (Abkürzungen: siehe Text).

Ca²⁺ signalling is critical for autoantibody-induced blistering of human epidermis in pemphigus

T. Schmitt, D.T. Egu, E. Walter, A.M. Sigmund, R. Eichkorn, A. Yazdi, E. Schmidt, M. Sárdy, R. Eming, M. Goebeler, J. Waschke

British Journal of Dermatology
Volume 185, Issue 3 p. 595-604



August 2021

Lehrstuhl I für vegetative Anatomie

Ludwig-Maximilian-Universität München

Ein Ca²⁺-abhängiger Signalweg spielt eine entscheidende Rolle für die durch Autoantikörper induzierte Bildung von Epidermalen Blasen bei Pemphigus

von Thomas Schmitt

Ca²⁺-Einstrom durch Pemphigus Autoantikörper schwächt die Zellhaftung

Mittels verschiedener Methoden konnten wir die einzelnen Schritte eines durch Pemphigus Autoantikörper verursachten pathogenen Ca²⁺-Einstrom-abhängigen Signalwegs identifizieren. Mittels Immunopräzipitation gelang die Identifikation von Phospholipase C (PLC) und Proteinkinase C α (PKC) als Teil eines Signalkomplexes mit Desmoglein (Dsg) 1 und 3. Phosphatidylinositol-4 Kinase a (PI4K), am weitesten upstream, interagierte jedoch nur mit Dsg1. Inhibition von Komponenten des Signalweges z.B. PLC durch U-73122 wirkte dem mittels Immunfluoreszenz beobachteten Verlust desmosomaler Komponenten wie Dsg1 und 3 von den Zellgrenzen, sowie dem durch Dissoziationsversuche gemessenen Verlust der Haftung, von der durch Dissoziationsversuche gemessenen Verlust der Haftung, von Keratinozyten in Kultur entgegen. Auch die Inhibition des weiter downstream gelegenen, durch das von PI4K und PLC freigesetzte Signalmolekül Inositoltrisphosphat (IP3) aktivierten IP3 Rezeptors (IP3R), durch Xestospongin C (Xest) hatte diese Wirkung. Die Aktivierung des Signalwegs führte zu einer messbaren Erhöhung des intrazellulären Kalziums, durch Ausstrom aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER) und Einstrom durch den Stim1-Orai1-Kanal, welcher durch die Reduktion von ER Ca²⁺ aktiviert wird. Dieser Effekt wurde ebenfalls durch die Inhibitoren blockiert (Abb1). Es zeigte sich, weiterhin, dass die Inhibitoren in der Haut von Körperspendern ebenfalls in der Lage waren, die negative Effekte wie Hautblasenbildung zu verhindern (Abb2). Der gesamte Signalweg läuft dabei ab, wie in der Titelabbildung dargestellt.

Unterschiedliche Autoantikörper verursachen verschiedene klinische Profile

Die Interaktion von PI4K mit Dsg1, jedoch nicht mit Dsg3 (Abb2), sowie die Aktivierung des Kalziumeinstroms durch Autoantikörper gegen Dsg1 und Dsg3, jedoch nicht durch Autoantikörper ausschließlich gegen Dsg3 zeigen, dass der Effekt Dsg1-abhängig ist. Dennoch zeigten Autoantikörper gegen Dsg3 pathogene Effekte, die durch Inhibition des Ca²⁺-Signalweges nicht verhindert wurden. Dies zeigt, dass die verschiedenen Antikörper durch unterschiedliche Mechanismen wirken.

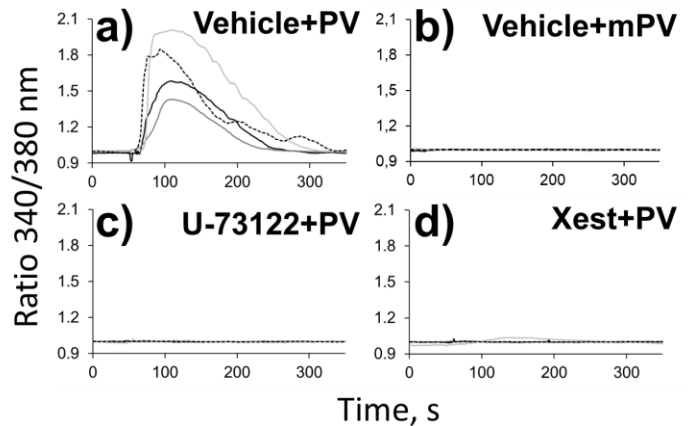


Abb1 Dsg1-abhängiger Ca²⁺-Einstrom durch Pemphigus Autoantikörper: a) Pemphigus Dsg1 und 3 Autoantikörper lösen Ca²⁺-Einstrom aus. b) Mukosa-spezifische Autoantikörper nur gegen Dsg3 lösen keinen Ca²⁺-Einstrom aus. c) Inhibition der Signalkinase PLC mittels U-73122 verhindert den Ca²⁺-Einstrom. d) Inhibitor des IP3R mittels Xest verhindert den Ca²⁺-Einstrom.

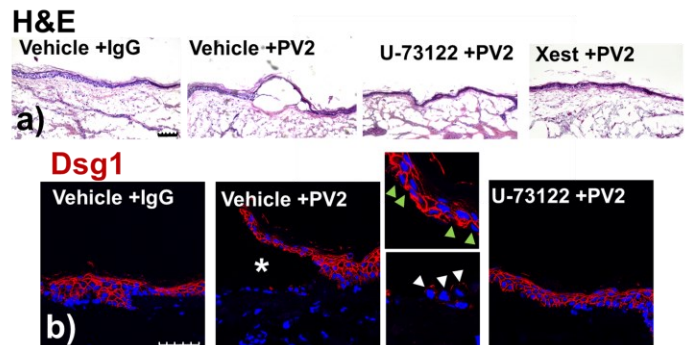


Abb2 Inhibition der Blasenbildung durch Blockade des Ca²⁺-Signalweges: a) Die Hämatoxylin und Eosin Färbung zeigt die Inhibition der Bildung von Hautblasen durch Blockade des Ca²⁺-Signalweges mittels U-73122 oder Xest. b) Die Immunfärbung zeigt den Verlust von Dsg1 von den Zellgrenzen nach Behandlung mit Pemphigus Autoantikörpern. Dieser pathogene Effekt wird ebenfalls durch Inhibition des Ca²⁺-Signalweges verhindert.

Weitere Informationen

Lehrstuhl I für vegetative Anatomie der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilian-Universität München
Pettenkofferstraße 11
80336 München
Thomas.Schmitt@med.uni-muenchen.de