

Arbeitstitel: Bedeutung der Expression spezieller MICA-Allele für die Ausprägung der Zöliakie

Betreuer/in:

Dr. Michael Schumann
Charité, Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Hindenburgdamm 30

Ansprechpartner/in:

Dr. Michael Schumann (michael.schumann@charite.de);

Hintergrundinformation/Projektbeschreibung: Das atypische MHC-Molekül MICA (*MHC class I chainrelated protein A*) spielt als atypisches MHC-Molekül eine tragende Rolle in der Pathogenese der Zöliakie. So wird die MICA-Expression generell durch Zellstress hochreguliert, im speziellen bei Zöliakie durch ein spezifisches Gliadinpeptid in Kombination mit einer erhöhten IL-15-Gewebskonzentration. MICA interagiert hierbei mit dem auf intraepithelialen Lymphozyten exprimierten NKG2D-Rezeptor, was die Lyse intestinaler Epithelzellen zur Folge hat und so zur veränderten Dünndarmarchitektur bei Zöliakie beiträgt. Interessanterweise existieren unterschiedliche MICA-Allele, wobei das MICA-Allel 5.1 bei Zöliakiepatienten mit atypischer (ohne GI-) Symptomatik gehäuft vorkommen soll.

Die Hypothese des vorgeschlagenen Projektes ist, dass die durch die unterschiedliche Peptidsequenz der MICA-Allele vorgegebene intrazelluläre Kompartimentierung von MICA zur verschiedenartigen Symptomatik der Zöliakiepatienten mit und ohne MICA-Allel 5.1 beiträgt.

In einer bereits abgeschlossenen Doktorarbeit in unserer AG wurde gezeigt, dass MICA5.1 bei Zöliakiepatienten gehäuft vorkommt und dass epitheliales MICA/B konfokalmikroskopisch apikal oder subapikal lokalisiert ist und dort mit etablierten subzellulären Markern kolokalisiert. Limitation war bislang allerdings zum einen der niedrigen Expressionslevel sowie auch die geringe Spezifität der MICA-Färbung. Daher soll nun in einem komplementären Ansatz ein DNA-Konstrukt erstellt werden, in dem klonierte humane MICA-Allele (u.a. das MICA-Allel 5.1) mit einer HA-Markierung versehen werden. Diese Konstrukte sollen in Zellkulturepithelzellen mittels etablierter Verfahren exprimiert werden. An den HA-MICA-exprimierenden Zellen sind dann Lokalisationsstudien wie auch funktionale Experimente geplant.