



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

ACE-Antikörperkonjugate mit Catalase beeinflussen den Ischämie-Reperfusionsschaden kältekonservierter Lungen am isolierten Organmodell der Ratte

Autor: Kathrin Nicksch
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Nowak

Für Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen im Endstadium ist die Lungentransplantation die einzig verbleibende Therapiemöglichkeit. Bei 10-35% aller Lungentransplantierten kommt es bereits während der ersten 30 Tage post operationem zu frühen Fehlfunktionen des Transplantats, wofür in den meisten Fällen der so genannte Ischämie-Reperfusionsschaden der Lunge identifiziert wurde. Hierbei trägt die endotheliale Schädigung durch freie Radikale eine entscheidende Rolle. Die intravenöse Applikation von Radikalfängern und antioxidativen Enzymen wie Catalase ergab bisher jedoch keinen einheitlichen Erfolg. Dies liegt daran, dass die radikalischen Spezies im Endothel entstehen und exogen zugeführte Catalase nicht in das Endothel gelangt, sondern endoluminal verbleibt. Darum erschien es sinnvoll, sich auf lungenspezifische endotheliale Antigene wie Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) zu konzentrieren, über die der gezielte Transfer von Substanzen, wie in unserem Fall Catalase, in das Lungenendothel ermöglicht wird.

In dieser Arbeit untersuchten wir den Effekt von Anti-ACE Antikörperkonjugaten mit Catalase auf den Ischämie-Reperfusionsschaden von Lungentransplantaten am isolierten Organmodell der Ratte.

Den Ratten wurde eine Stunde vor Lungentnahme entweder Mäuse-IgG, Catalase oder Anti-ACE-Antikörper konjugiert mit Catalase injiziert. Nach Anästhesie, Tracheotomie und Beginn der maschinellen Beatmung wurde der Thorax eröffnet und die Lunge mit 4°C kalter LPD-Lösung konserviert und en bloc reseziert. Nach Explantation wurde die Lunge nach 4 bzw. 8 Stunden Kältepräservierung bei 4°C isoliert ventiliert und mit 37°C warmer modifizierter Krebs-Henseleit-Lösung über einen Zeitraum von drei Stunden reperfundiert. Die Lungen der Kontrollgruppe wurden ohne vorherige Kältekonservierung direkt ventiliert und perfundiert.

Bei den mit Mäuse-IgG und Catalase vorbehandelten Lungen kam es nach 8 Stunden Kältepräservierung zu einem signifikanten Anstieg des Lungengewichts und des pulmonal-inspiratorischen Drucks im Vergleich zu den mit 9B9-CAT vorbehandelten Lungen. Bei den mit 9B9-CAT vorbehandelten Lungen zeigten sich nach 4 und 8 Stunden sowohl eine signifikant höhere Catalaseaktivität als auch ein signifikant erhöhter antioxidativer Status im Vergleich zu den mit Catalase bzw. den mit Mäuse-IgG vorbehandelten Lungen.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Spendervorbehandlung mit Anti-ACE-Antikörperkonjugaten mit Catalase eine potentielle Strategie bietet, um die antioxidative Abwehr des pulmonalen Endothels während Lungentransplantation zu vergrößern. Vaskuläres Immunotargeting von antioxidativen Enzymen könnte den Ischämie-Reperfusionsschaden der Lunge limitieren und hat das Potential eine viel versprechende Methode zu werden, die Überlebensfähigkeit von Transplantationsgewebe zu verlängern.