

Patrick Claudius Ramer
Dr. med.

Monozytare Eigenschaften Endothelialer Vorläuferzellen und ihre Bedeutung im Rahmen der Transplantatvaskulopathie

Geboren am 22.03.1982 in Andernach
Staatsexamen am 12.12.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas J. Dengler

Transplantatvaskulopathie (TVP) stellt die größte Einschränkung für die Langzeitprognose nach einer Organtransplantation dar. Eine Immunreaktion auf die fremden Gefäße nimmt in der Entstehung der TVP eine entscheidende Rolle ein. In einer solchen Entzündungssituation sind Endothelzellen (EZ) in der Lage, kostimulatorische Signale an T-Zellen auszusenden und so eine solche Immunreaktion aufrecht zu erhalten.

Endotheliale Vorläuferzellen (EPC) stammen aus dem Knochenmark und sind in der Lage, de-novo Blutgefäße zu bilden. Sie stellen somit eine neuartige Möglichkeit dar, die Blutversorgung in ischämischem Gewebe zu verbessern. Neben Endothel- und Stammzelleigenschaften berichten verschiedene Autoren auch über monozytäre Charakteristika von EPC. Die Frage, ob sich EPC in Entzundungssituationen wie der TVP stammzellartig verhalten und immunsupprimierend wirken, ob sie sich wie klassische EZ verhalten oder ob sie gar wie Monozyten die Entzündung aktiv unterstützen und initiieren, war bisher nicht abschließend untersucht. Sie stellt den Inhalt der vorliegenden Arbeit dar.

Es zeigte sich, dass aus PBMC gewonnene EPC neben den endothelialen Antigenen CD31, VEGF-R2 und vWF auch monozytäre Antigene wie CD14, CD80, CD86 und MHC-II exprimierten. Die Stammzellantigene CD34, CD117 und CD133 fanden sich nicht auf der Oberfläche von EPC. Funktionell zeigten EPC eine Reihe monozytärer Eigenschaften. Auf LPS Stimulierung reagierten sie mit einem vermehrten Ausschütten des proinflammatorischen Zytokins TNF-alpha. Sie waren nicht in der Lage selbständig neue Gefäßnetze auf Matrigel zu bilden, konnten sich aber in entstehende beziehungsweise bestehende Netze integrieren. Auf einen TNF-alpha Reiz hin kam es, anders als bei EZ nicht zu einer Induktion von Adhäsionsmolekülen wie ICAM1, E-Selectin und VCAM1. EPC waren zudem in einem mit Monozyten und unreifen Dendritischen Zellen vergleichbarem Maß in der Lage, exogen zugeführtes Antigen aufzunehmen, zu prozessieren und über MHC-II an CD4 T-Zellen zu präsentieren. Ihre Fähigkeit hierzu überstieg die von EZ sehr deutlich. ber die Expression von CD80 und CD86 konnten EPC starke kostimulatorische Signale an CD4 T-Zellen vermitteln. Diese waren stark genug, auch naive CD4 T-Zellen zu aktivieren, was mit klassischen EZ nicht gelang. Dieses hohe kostimulatorische Potential war nicht ausschließlich auf aus PBMC gewonnene EPC beschränkt. Auch CD34 positive Zellen, denen Stammzelleigenschaften zugeschrieben werden, konnten eine ähnlich starke Immunaktivierung auslösen.

Die gewonnenen Erkenntnisse lassen erwarten, dass EPC in der Lage sind eine Immunreaktion wie die TVP zu initialisieren und aufrecht zu erhalten. Trotz des initial positiven Effekts einer verbesserten Blutversorgung ischämischen Gewebes ist daher langfristig bei einer Applikation von EPC im Rahmen von Gefäßerkrankungen mit einer Verstärkung der immunologischen Gefapathologie zu rechnen.