

Martina Grzenkowski
Dr. med.

Biochemische und immunzytochemische Charakterisierung des oligodendroglialen Oberflächenproteins 7D10-Antigen

Geboren am 30.7.66 in Heidelberg
Reifeprüfung am 4.6.86 in Speyer
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2000
Physikum am 12.9.96 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Mannheim und Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwetzingen
Staatsexamen am 25.10.00 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter R. Galle

Oligodendrozyten sind die myelinisierenden Zellen des ZNS. Während ihrer Entwicklung von oligodendroglialen Vorläuferzellen zu reifen Oligodendrozyten wandern diese von Ihrem Entstehungsort in der Ventrikular- und Subventrikularzone aus, migrieren in die spätere weiße Substanz ein, nehmen stabilen Kontakt zu Axonen auf und myelinisieren diese.

Die umfangreichen Entwicklungsvorgänge bedürfen zahlreicher zellulärer Wechselwirkungen zwischen Oligodendrozyt und anderen Zellen des ZNS, insbesondere Axone, wobei viele der beteiligten Zelloberflächenantigene noch unbekannt sind. Im Rahmen dieser Arbeit wurden monoklonale Antikörper hergestellt, die Oberflächenantigene oligodendroglialer Zellen detektieren. Für die Herstellung des Immunogens wurde das Lektin PNA genutzt, das selektiv zelluläre glykosylierte Oberflächenmoleküle erkennt und bindet. Eine PNA-Affinitätssäule und die Zelllinie *Oli-neu* dienten der Anreicherung oligodendroglialer Glykomoleküle, die als Immunogen Ratten injiziert wurden. Aus der Fusion wurde der Antikörper 7D10 gewonnen, der eine auf eine sehr enge Entwicklungsphase begrenzte Färbung eines oligodendroglialen Oberflächenproteins zeigt. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die nähere immunzytochemische und biochemische Charakterisierung des 7D10-Antigen. Das 7D10-Antigen wird in einem hohen Maße auf postmitotischen Oligodendrozyten mit dem O4-Antigen und MAG (*myelin associated glycoprotein*) koexprimiert. Während das O4-Antigen und MAG in der weiteren Entwicklung exprimiert bleiben, wird das 7D10-Antigen bei beginnender O10-Antigen- oder MBP-Expression *in vitro* herunterreguliert. Außerdem weist eine Subpopulation astroglialer und nicht identifizierter flacher Zellen das 7D10-Antigen auf.

Auf Neuronen wird das 7D10-Antigen nicht exprimiert. Neben der zellulären Expression des 7D10-Antigens wird auch die perizelluläre Extrazellulärmatrix mit dem 7D10-Antikörper gefärbt, was auf eine extrazelluläre, lösliche Variante hindeutet. Das 7D10-Antigen ist ein etwa 145 kD glykosyliertes und eng mit der Zellmembran assoziiertes Protein. Eine weitere Variante des 7D10-Antigens lässt sich im Kulturüberstand astroglialer und oligodendroglialer Zellen nachweisen, die eine etwas reduzierte Molekulargröße von etwa 130 kD besitzt. Die hohe Koexpressionsrate von MAG und 7D10-Antigen auf reiferen Oligodendrozyten *in vitro* könnte auf eine Beteiligung des 7D10-Antigens bei der Kontaktaufnahme zwischen Oligodendrozyt und Axon hinweisen, die für MAG vielfach beschrieben wurde. Diese Hypothese könnte in anschließenden Untersuchungen über die Funktion des 7D10-Antigens überprüft werden.