

Stefan Kewitz
Dr. med.

Identifizierung der immundominanten Sialylgruppen humaner Pr-Autoantigene

Geboren am 24.05.1967 in Wermelskirchen

Reifeprüfung am 26. Juni 1992 am Ketteler Kolleg in Mainz

Studiengang der Fachrichtung Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
WS 1992/93 bis WS 1998/99

Ärztliche Vorprüfung am 07. September 1994

Klinisches Studium am Universitätsklinikum Mannheim

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 19. September 1995 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 16. September 1997 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Mannheim 20. Oktober 1997 bis 23. August 1998

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 06. November 1998 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Roelcke

Kälteagglutinine (KA) verursachen 20% der autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA). KA treten passager im Laufe von Infektionen auf oder persistieren bei chronischer B-Zell-Lymphoproliferation. Aufgrund serologischer und biochemischer Untersuchungen sind drei Hauptgruppen von KA identifiziert worden: Die Gruppe der Ii-, Sia- (-I1, -b1, -Ib1) und die Pr/Sa-Autoantikörper. Postinfektiöse KA sind oligoklonale Antikörper, während KA bei chronischer Lymphoproliferation das Produkt des proliferierenden B-Zell-Klons und damit monoklonale Antikörper sind. Aufgrund ihrer Monoklonalität waren detaillierte Strukturanalysen der durch KA erkannten Antigene möglich. Pr-/Sa-Antigene sind die O-Glykane der Glykophorine der Erythrozytenmembran. Immundominant sind Sialylgruppen. O-Glykane besitzen Sialylgruppen in α 2,3- und/oder α 2,6-Bindung. Trotz biochemisch definierter Subklassifizierungen der Pr-Antigene sind die immundominanten Sialylgruppen nicht bekannt. Thema dieser Arbeit ist deren Identifizierung und damit die Strukturaufklärung der Pr-Epitope. Durch die Verwendung von unspezifischen, von α 2,3-spezifischen Sialidasen und von α 2,3-spezifischen Sialyltransferasen, sollte eine Antwort auf diese Frage gefunden werden. Die Befunde mit α 2,3-spezifisch desialylierten Erythrozyten und α 2,3-spezifisch resialylierten Glykophorinen zeigen, daß die meisten Anti-Pr und alle Anti-Sa KA α 2,3-Sialylgruppen, einige Anti-Pr KA jedoch α 2,6-Sialylgruppen auf O-Glykanen von Glykophorinen erkennen. Die Identifizierung der immundominanten Sialyl(NeuNAc)-Gruppen, die für die Pr_{1,2,3}-, Pr^M- und Sa-Antigenität verantwortlich sind, ist von entscheidender Bedeutung, da NeuNAc selektiv die KA-Bindung an humane Erythrozyten vermittelt und damit die Erythrozytendestruktion, die zur autoimmunhämolytischen Anämie führt, einleitet.