



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Heparinoide hemmen die Wirkung von Interferon- γ auf die Expression von Haupthistokompatibilitätskomplexen und Interzellulärem Adhäsionsmolekül-1 auf Tubulären und Endothelialen Zellen

Autor: Christian Peter Lorentz
Einrichtung: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. J. van der Woude

Bei der Nierentransplantation spielt die akute Abstoßung eine große Rolle.

Es kommt durch die Wirkung von IFN- γ zur Hochregulation von MHC Klasse I und von ICAM 1 sowie zur Induktion von MHC Klasse II, Moleküle die bei der akuten Transplantatabstoßung entscheidend beteiligt sind. Eine Hemmung dieses Mechanismus erscheint somit wünschenswert.

IFN- γ induziert bzw. reguliert in vitro die oben genannten Moleküle hoch, sowohl auf HUVEC (als Vertreter der Zielzellen der vaskulären) als auch auf PTEC (den Zielzellen der interstitiellen Transplantatabstoßung).

Heparin und niedermolekulares Heparin hemmen diesen Effekt dosisabhängig auf HUVEC bezüglich aller drei Antigene, auf PTEC jedoch vermögen sie nicht die MHC Klasse I Hochregulation zu antagonisieren.

Verwendet man niedermolekulares Heparin, daß verstärkt sulfatiert ist bzw. desulfatiert-N-acetyliert, so erkennt man eine Abhängigkeit des gegen IFN- γ gerichteten Effektes vom Sulfatierungsgrad: Je größer der Sulfatanteil, desto negativer die Ladung, desto stärker der gegen die Wirkung von IFN- γ gerichtete Effekt, d. h. desto geringer die Hochregulation bzw. Induktion von MHC und ICAM 1 Molekülen durch IFN- γ .

Parallel hierzu zeigen die Bindungsexperimente, daß die Bindung von radioaktiv markiertem IFN- γ an immobilisierte Heparinoide ebenfalls vom Sulfatierungsgrad abhängt. Das bedeutet, daß hypersulfatierte Heparinmoleküle IFN- γ besser binden und antagonisieren können obwohl ihre anti-koagulativen Eigenschaften stark reduziert sind.

Hemmt man mit Chlorat die Sulfatierung zellulären Heparansulfats, wie es sich auf der Zelloberfläche befindet, so kann man hierdurch den Effekt von IFN- γ ebenfalls antagonisieren.

Zwei existente Modelle können als Erklärung herangezogen werden:

IFN- γ muß um zu wirken an zelluläres Heparansulfat gebunden werden und kann erst dann an seinen eigentlichen Rezeptor binden. Gelöstes Heparin wäre somit in Konkurrenz zu zellulärem Heparansulfat.

Der IFN- γ -Rezeptor und Heparin binden an die gleiche Region des IFN- γ -Moleküls; das heißt Heparin konkurriert mit dem IFN- γ -Rezeptor um den gleichen Liganden.

Welche der beiden Möglichkeiten zutrifft läßt sich zur Zeit noch nicht sicher sagen; unsere Ergebnisse legen aber nahe, daß Hypersulfatierte Heparinoide als Hemmer der durch IFN- γ verursachten Immunogenisierung von Zellen in Spenderorganen Verwendung finden könnten. Dies um so mehr, da ihre antikoagulativen Eigenschaften im Vergleich zu handelsüblichen Heparinderivaten stark reduziert sind.