



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

**Die Rolle der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper in der Pathophysiologie der primären systemischen Vaskulitiden**

Autor: Katharina Elisabeth Schwalbe  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. F. J. van der Woude

ANCA's spielen in der Pathophysiologie primärer systemischer Vaskulitiden eine bisher wenig bekannte, wahrscheinlich jedoch bedeutende Rolle. Durch die Aktivierung von Leukozyten können sie deren Phänotyp verändern und ihre Reaktionen beeinflussen.

Die Expression von CD14 und CD18 auf Monozyten gesunder Spender kann in vitro durch Inkubation mit IgG aus den Seren ANCA-positiver Patienten im Vergleich zur Inkubation mit Kontroll-IgG verstärkt werden. Die Monozyten wurden dazu mit 100µg IgG /ml bei 37° über 18 Stunden inkubiert, und die Unterschiede anschließend in der FACS Analyse dargestellt. Es wurden Seren von 6 gesunden Probanden, 6 C-ANCA- und 6 P-ANCA-positiven Patienten verwendet.

Auch durch F(ab)<sub>2</sub>-Fragmente der IgG ließ sich dieser Effekt hervorrufen, der Anstieg war jedoch deutlich geringer. Diese Reaktionen waren auch nicht durch Polymyxin B beeinflussbar. Nach der Entfernung der spezifischen Anti-PR3 bzw. MPO Antikörper aus den IgG der Patienten durch Immunoabsorption, konnte kaum noch ein Effekt beobachtet werden. Monoklonale Antikörper gegen MPO oder PR3 führten ebenfalls zu einer starken, signifikanten Überexpression von CD14 und CD18, sowohl im Vergleich zur murinen Isotyp-Kontrolle als auch zu menschlichem Kontroll-IgG.

Durch Inkubation der Zellen mit Cyclohexamid konnte deren Reaktion deutlich vermindert werden. Es ließ sich zudem eine leichte, aber signifikant erhöhte Produktion der mRNA von CD14 in den stimulierten Zellen nachweisen

Da CD14 einer der Rezeptoren für LPS ist, könnte eine mögliche Bedeutung dieser Ergebnisse in der verstärkten Wirkung von LPS durch die gesteigerte Oberflächenexpression „seines“ Rezeptors zu finden sein. Sowohl CD14 als auch CD18 sind an der Adhärenz der Monozyten an Endothelzellen beteiligt. Durch deren vermehrtes Anhaften und die verminderte Migration könnte die Entstehung lokaler Schäden mitverursacht werden. Zudem scheint CD14 eine Bedeutung für die pro-inflammatorische Kaskade zu haben und derartig stimulierte Monozyten locken weitere Zellen ins Entzündungsgebiet. Dies scheint weitgehend Fcγ- Fragment unspezifisch zu sein und möglicherweise auf einer „de novo“ Synthese der Proteine zu beruhen.

Der Stimulation von Monozyten durch ANCA's könnte somit eine direkte Rolle für die Schädigung der Gefäßwände in systemischen Vaskulitiden zukommen.