



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

**Wirkung von Katecholaminen auf Chemokinsekretion,
Adhäsionsmolekülexpression und Initiierung einer
Alloimmunantwort**

Autor: Saskia Riedel
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. B. Yard

Katecholamine sind eine seit langem bekannte und im klinischen Alltag häufig eingesetzte Substanzklasse. Zwei am Klinikum Mannheim durchgeführte Studien zeigten, dass die Applikation von Katecholaminen bei hirntoten Nierenspendern zu signifikant weniger akuten Abstoßungsreaktionen führt und sich positiv auf das Transplantatüberleben auswirkt. Die ursächlich zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher weitgehend unbekannt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich anhand von Zellkulturmodellen einerseits mit dem Einfluss der Katecholamine Dopamin (DA), Adrenalin (AD) und Noradrenalin (NA) auf die Chemokinsekretion und die Expression von Adhäsionsmolekülen der Endothel- (HUVEC) und proximalen Tubulusepithelzellen (PTEC), andererseits mit der Wirkung dieser Substanzen auf dendritische Zellen (DC) und T-Zellen. Mittels ELISA ließ sich nachweisen, dass DA die Sekretion der Chemokine ENA-78, Groa und IL-8 durch PTEC und HUVEC beeinflusst. Alle 3 spielen bei der Anlockung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten eine wichtige Rolle. Mit steigenden DA-Konzentrationen wurde die Produktion von ENA-78 und Groa bei beiden Zelltypen gehemmt, während die IL-8-Sekretion der PTEC ab- und die der HUVEC zunahm. Diese veränderte Chemokinabgabe konnte auch noch nach Stimulation mit dem proinflammatorischen Zytokin TNF- α beobachtet werden. Da die gesteigerte Freisetzung von IL-8 zur Entstehung eines chemotaktischen Gradienten beitragen könnte, was wiederum zu einer verstärkten Einwanderung von an Abstoßungsprozessen beteiligten mononukleären Zellen führen könnte, wurde untersucht, an welcher Seite der HUVEC die vermehrte Produktion dieses Zytokins stattfindet. Mit einem nach beiden Seiten offenen System konnte festgestellt werden, dass IL-8 vornehmlich an der apikalen Seite sezerniert wird, was eine Akkumulation im Niereninterstitium unwahrscheinlich macht. Eine Beeinflussung der Chemokinsekretion ließ sich auch in Anwesenheit der Katecholamine AD und NA nachweisen, wobei sich die Änderung des Sekretionsverhaltens qualitativ von dem nach Vorbehandlung mit DA unterschied. Da sich der Einfluss der untersuchten Katecholamine auf die Chemokinsekretion in Anwesenheit des Antioxidans NAC aufheben ließ, verschiedene adrenerge und dopaminerge Rezeptorantagonisten aber keine Wirkung zeigten, beruhen die beobachteten Effekte wahrscheinlich auf der Entstehung reaktiver Sauerstoffmetabolite. Präinkubation von HUVEC mit DA führte zu einer Herunterregulation der für die Migration von Leukozyten aus dem Gewebe bedeutsamen Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM und E-Selektin, die auch noch nach Stimulation mit TNF- α nachweisbar war. Die zunächst aufgestellte Vermutung, dass die Wirkung von DA auf einen Verbrauch des Transkriptionsfaktors NF- κ B zurückzuführen sei, wurde allerdings nicht bestätigt. In den Versuchen zum Einfluss der Katecholamine auf die Initiierung einer Alloimmunantwort konnte sowohl für DA als auch für AD und NA in MLR konzentrationsabhängig eine proliferationshemmende Wirkung festgestellt werden. Bei getrennter Untersuchung des Effekts einer Präinkubation mit DA war zwar vor allem bei mit hohen Dosen vorbehandelten DC eine Proliferationshemmung nachweisbar, diese war jedoch bei Lymphozyten ausgeprägter. Die in MLR unter DA-Einfluss beobachteten Veränderungen konnten ebenfalls durch NAC aufgehoben werden. DC gelten als die potentesten Antigen-präsentierenden Zellen. Während ihrer Ausreifung durchlaufen sie einen Rezeptorswitch, der ihnen das Einwandern in periphere lymphatische Gewebe ermöglicht. Wenn eine Ausdifferenzierung von DC in Anwesenheit von DA stattfand, konnten im Vergleich zu nicht behandelten Zellen anhand von mRNA keine Unterschiede in der Rezeptorexpression festgestellt werden. Dies spricht dafür, dass Katecholamine wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Homing dieses Zelltyps nehmen. Die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse können wenigstens teilweise die unter Katecholamineinfluss verminderte Immunogenität von Transplantaten erklären, wobei die Versuche zur Initiierung einer Alloimmunantwort als präliminäre Daten zu betrachten sind.