

Nicolas Rockstroh  
Dr.med.

## **Therapeutischer Effekt der STAT-1 Decoy-Strategie im Modell der allogenen Herztransplantation an der Maus**

Geboren am 10.07.1976 in Hildesheim  
Staatsexamen am 19.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. Markus Hecker

Während der akuten Abstoßung eines Herztransplantates führen Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen verstärkt durch kostimulatorische Moleküle wie das CD40/CD154 Rezeptor-Ligand-Paar zu einer Störung der Transplantatmikrozirkulation. Ziel der vorliegenden Arbeit war es durch einmalige Applikation eines Decoy Oligodesoxynukleotids (dODN), welches den Transkriptionsfaktor STAT-1 neutralisiert, die endotheliale CD40-Expression herunterzuregulieren und so möglicherweise das Transplantat zu schützen.

Die heterotope Mauserztransplantation wurde in der allogenen Stammkombination B10A(2R) auf C57 Black durchgeführt. Es wurde keine weitere immunsuppressive Therapie durchgeführt. Die Spendergefäße wurden einmalig mit dem STAT-1 dODN oder einem funktionslosen Kontroll-Oligonukleotid vorbehandelt (10 µM). Die Tiere wurden am neunten Tag nach Transplantation getötet und die Herztransplantate histologisch zur Bestimmung der vaskulären und interstitiellen Abstoßungsreaktion untersucht (n=8 pro Gruppe). In einer zweiten Versuchsreihe wurden vierundzwanzig Stunden nach Transplantation die Expression von CD40, ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 und E-Selektin mittels LightCycler Real Time PCR quantitativ bestimmt (n=4 pro Gruppe).

In der histologischen Auswertung zeigte sich eine signifikante Reduktion sowohl der vaskulären als auch der interstitiellen Abstoßung um 85% bzw. 70 %. Vierundzwanzig Stunden nach Transplantation wurde der Gehalt an CD40-mRNA signifikant um 82% reduziert. Ebenfalls konnte eine signifikante Reduktion des mRNA-Gehaltes von VCAM-1 (78%) und MCP-1 (80%) im Transplantat gezeigt werden.

Zusammenfassend konnte durch einmalige Applikation des STAT-1 dODN eine effektive Reduktion der vaskulären und interstitiellen Abstoßung am Mauserztransplantat gezeigt werden. Dies wurde durch eine Reduktion der Expression von Schlüssel-molekülen für die Leukozytenaktivierung und -rekrutierung wahrscheinlich im Gefäßendothel erreicht. Durch die Neutralisierung des Transkriptionsfaktors STAT-1 scheinen Decoy-Oligodesoxynukleotide effektiv immunsuppressiv und langanhaltend zu wirken. Diese Nukleinsäure-

basierten Substanzen haben den Vorteil schnell und ohne Transfektionsreagenz in die Zielzelle aufgenommen zu werden. Sie könnten eine neue adjuvante Therapiestrategie, in Kombination mit den Standardimmunsuppressiva, in der Behandlung schwieriger Transplantate wie dem Herzen darstellen.