

Lutz Scheele
Dr.med.

Die Auswirkungen einer STAT-1-Decoy-Oligonukleotidbehandlung auf die mukosale Perfusion und akute Abstoßungsreaktion am Modell der allogenen Dünndarmtransplantation der Ratte

Geboren am 10.07.1976, in Hannover
Staatsexamen am 23.11.2004 an der Georg-August-Universität Göttingen
Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Markus Hecker

Verschiedenste Erkrankungen wie zum Beispiel die Gastroschisis, Morbus Hirschsprung oder eine intestinale Ischämie können mit einer eingeschränkten oder sogar vollständig aufgehobenen Darmfunktion einhergehen. Ist die Darmfunktion soweit beeinträchtigt, dass der Patient nicht mehr in der Lage ist, sich enteral zu ernähren, ist er auf eine parenterale Ernährung angewiesen. Besteht die Möglichkeit zur parenteralen Ernährung nicht oder nicht mehr, verbleibt als einzige therapeutische Option die Dünndarmtransplantation. Diese ist jedoch mit einer Vielzahl von Komplikationen und einer nur sehr geringen Erfolgsquote behaftet. Sie kommt daher nur zur Anwendung wenn alle therapeutischen Alternativen ausgeschöpft sind und der Tod des Patienten ohne Transplantation nicht mehr zu verhindern ist.

Eine der wesentlichen Komplikationen, die den Erfolg einer Dünndarmtransplantation verhindern, ist die akute Organabstoßung. Die immunologischen Abläufe bei der akuten Abstoßung sind im wesentlichen T-Zell-vermittelt und beinhalten u.a. auch eine Kostimulation im Rahmen der Leukozyten-Endothelzellen-Interaktion, infolge derer ein Endothelzellschaden auftritt, der über eine gestörte Mikrozirkulation, die Schädigung des mukosalen Barriersystems und septische Komplikationen zu einem Verlust des Transplantates oder sogar zum Tod des Empfängers führt.

Ein zentraler Kostimulationsmechanismus dabei ist das CD40-CD154-Rezeptor-/Ligandensystem. Eine Aktivierung insbesondere von CD3+ T-Zellen durch CD40-CD154 Kostimulation führt über eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen, Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren durch das Gefäßendothel zu einer Leukozytenrekutierung, -

aktivierung und –migration, was letzten Endes die Basis für die akute Abstoßung, aber auch für andere entzündliche Prozesse wie z.B. Allergen induziertes Asthma darstellt. Aus diesem Grunde stellt die Unterbrechung dieses Signalweges einen interessanten Ansatz zur Reduzierung akuter Abstoßungs- oder anderweitiger Entzündungsfolgen dar.

Da monoklonale Antikörper gegen CD154 zu Thrombembolien führen können und niedermolekulare oder sogenannte „small molecule“ Antagonisten gegen CD40 derzeit nicht verfügbar sind, stellt eine Blockade der CD40-Expression auf Ebene der Transkription oder Proteinbiosynthese einen Ausweg aus diesem Dilemma dar. Die hier angewendeten Verfahren der Transkriptionsfaktor-Blockade mithilfe von STAT-1-Decoy-Oligonukleotiden bzw. der Hemmung der Proteinbiosynthese mithilfe liposomal verpackter CD40-Antisense-Oligonukleotide erlaubt eben dieses sowohl in vitro als auch in vivo.

Die Blockade der CD40-Expression mithilfe der STAT-1-Decoy-Oligonukleotid- bzw. CD40-Antisense-Oligonukleotid-Technik zeigt in den vorliegenden Untersuchungen eine reproduzierbare, signifikante Verbesserung der kapillären Perfusion in der Mucosa in transplantierten Dünndärmen, verglichen mit den entsprechenden Kontrollgruppen. Die Veränderungen der Perfusion stellen dabei einen Marker für den Grad der akuten Abstoßung dar. Darüber hinaus zeigte die immunhistochemische Untersuchung STAT-1-Decoy-Oligonukleotid-behandelter Darmtransplantate eine deutliche Verminderung Transplantat-infiltrierender CD3+ Zellen und eine damit verbundene Verminderung apoptotischer Körper. Die Zottenarchitektur zeigte deutlich geringere Schäden als in den Kontrollgruppen. Mit diesen Effekten war eine signifikante Verminderung der CD40-Proteinmenge in der Darmwand assoziiert. Da die Applikation der beiden Nukleinsäurewirkstoffe jeweils lokal erfolgt, können systemische Nebenwirkungen weitgehend ausgeschlossen werden.

Die CD40-Expressionshemmung durch STAT-1-blockierende Decoy-Oligonukleotide stellt sich in unseren Untersuchungen somit als wirksame Therapie zur Milderung der akuten Abstoßung transplantierte Dünndärme an der Ratte heraus. Die Kombination aus Wirksamkeit, guter Verfügbarkeit und einfacher Applikation mit der gezielten Blockade bestimmter Zielgene spricht für die weitere Erforschung dieser Methode zur Verbesserung der Immunsuppression bzw. als adjuvante Therapie für die Verminderung der durch die akute Abstoßung verursachten Komplikationen nach einer Dünndarmtransplantation.