

Nicole Schorr
Dr. med.

Auswirkung der Induktion von Hitzeschockprotein HSP 70 auf die Transplantatabstoßung bei der allogenen Hinterlauftransplantation im Rattenmodell

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Sauerbier

Eine Jahrtausende alte Vision des Menschen ist in den letzten Jahrzehnten zur Wirklichkeit geworden: Dank großer medizinischer Fortschritte ist es möglich, Gewebe, Organe und sogar ganze Körperteile von einem Menschen auf einen anderen zu übertragen. Durch Transplantationen werden Menschen in die Lage versetzt, trotz kongenitaler Defekte, onkologischer Schädigung oder unheilbaren Organerkrankungen sowie nach Verbrennungen, destruierenden Infekten oder nach traumatischem Verlust den (Wieder-) Einstieg in ein weitgehend normales Leben zu finden. Nach den steigenden Erfolgszahlen der Organtransplantation im Laufe der letzten 50 Jahre und den zwischenzeitlich 43 erfolgreich transplantierten Händen (zum Teil auf Unterarmhöhe, in einem Fall auf Höhe des proximalen Humerus) erreichte die Transplantationschirurgie 2005 mit der ersten Gesichtstransplantation einen neuen Höhepunkt. Die fortschreitende Entwicklung im Bereich der Immunsuppression ermöglicht es zunehmend, Nebenwirkungen zu senken und damit die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Transplantatempfänger zu steigern. Neben der technischen Möglichkeit war dies eine Voraussetzung, um die Indikation zur Transplantation auf nicht-lebensbedrohliche Befunde auszuweiten. Dadurch wurde eine Entwicklung von lebensnotwendigem Organersatz über Lebensqualität steigernde Handtransplantationen bis hin zu Gesichtstransplantationen, nicht zuletzt aus kosmetischen Gründen, möglich. Im Bereich der Immunsuppression besteht jedoch noch immer ein großes Optimierungspotential, so dass weitere Untersuchungen, insbesondere auf dem jungen Gebiet der Composite Tissue Allotransplantation (CTA), erforderlich sind.

In der vorliegenden experimentellen Studie wurde der Einfluss von Hitzeschockproteinen auf die Abstoßungsreaktion bei CTA sowie der Einfluss der Transplantationsrichtung bei experimenteller CTA mit „major mismatch“ untersucht. Als Transplantationsmodell für CTA diente die allogene Hinterlauftransplantation im Rattenmodell.

Für die Untersuchung der immunologischen Rolle von Hitzeschockproteinen erfolgte die Induktion einer vermehrten HSP70-Transkription durch systemischen Hitzeschock des Spendertieres. Zum Zeitpunkt der maximalen HSP70-Expression, 24 Stunden nach Hitzeschock, erfolgte die Rattenhinterlauftransplantation. Die Schutzmechanismen durch den präkonditionierenden Hitzeschock führten zu einer signifikanten Verlängerung des abstoßungsfreien Intervalls ohne medikamentöse Immunsuppression. Dies zeigte die Kombination aus klinischen Beobachtungen und histopathologischen Untersuchungen.

In der Literatur gibt es verschiedene Untersuchungen zu der Auswirkung von transplantations- oder abstoßungsbedingter HSP-Induktion. Dagegen wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig der Einfluss einer bereits prä transplantationem erhöhten HSP-Expression im Spender auf die Abstoßungsreaktion evaluiert. Dies führt zu neuen Aspekten in der kontrovers geführten Diskussion um die Rolle von HSP70 im Zusammenhang mit der Transplantatabstoßung nach CTA. Hitzeschockproteine agieren im vorliegenden Versuchsaufbau nicht als „Gefahrenmoleküle“ die zu einer verstärkten Immunantwort führen, sondern sie wirken zytoprotektiv gegen eine Abstoßungsreaktion. Der Effekt des Hitzeschocks wurde durch Evaluierung der Abstoßungsreaktion beurteilt. HSP70 wird durch Hitzeschock am stärksten induziert. Dennoch muss von einer komplexen biologischen Interaktion mit Hochregulation verschiedener

Hitzeschockproteine ausgegangen werden. Nur wenige Autoren untersuchten bisher den monokausalen Effekt von HSP70 auf die Abstoßungsreaktion. Die Ergebnisse der Forschungen an HSP70-Knockout-Mäusen zeigen ein unverändertes bzw. verlängertes abstoßungsfreies Intervall in der Gruppe der HSP70-Knockout-Mäuse im Vergleich zu Wild-Typ Mäusen. Diese Studien beschreiben den Effekt einer fehlenden HSP70-Expression, jedoch nicht den Einfluss einer präoperativen HSP70-Induktion. Die Frage nach der immunologischen Auswirkung einer selektiven präoperativen HSP70-Induktion bleibt daher bestehen. Ebenso ungeklärt bleibt die Frage, welchen immunologischen Effekt eine dauerhafte HSP70-Erhöhung hat.

Nach Beantwortung dieser noch offenen Fragen könnte HSP70 eine tragende Rolle im klinischen Transplantationsalltag erlangen. Möglichkeiten der systemischen HSP-Induktion sind Fieber, extrakorporales Erhitzen des Blutes sowie die Entwicklung HSP-induzierender Medikamente. Lokale HSP-Induktion lässt sich durch isolierte Extremitätenperfusion mit extrakorporalem Erhitzen des Blutes sowie durch Anwendung elektromagnetischer Wellen oder verschiedene Formen des Gentransfers erreichen.

Für die Untersuchung, welchen Einfluss die Transplantationsrichtung bei CTA mit „major mismatch“ hat, erfolgte die Rattenhinterlauftransplantation zwischen zwei Subspezies. Hierbei stellte die Spender-Spezies der einen Versuchsgruppe den Empfänger in der Vergleichsgruppe dar. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Dauer des abstoßungsfreien Intervalls allein aufgrund der Transplantationsrichtung, bei ansonsten gleichen Versuchsbedingungen in beiden Gruppen. Dieses Ergebnis bedeutet für zukünftige experimentelle Arbeiten, dass für eine gute Vergleichbarkeit von Versuchsergebnissen die Richtung der Allotransplantation einen zu berücksichtigenden Parameter in der Erstellung des Studienprotokolls darstellt.