

Ingrid Kohl
Dr. sc. hum.

Immunochemische Charakterisierung des regulatorischen humanen IgG-anti-F(ab')₂-Autoantikörpers

Geboren am 18.01.1965 in Heidelberg
Reifeprüfung am 23.06.1984 in Wald-Michelbach
Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom WS 1987 bis SS 1991
1. Staatsexamen am 20.03.1990 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
2. Staatsexamen am 14.10.1991 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Praktisches Jahr in der Nord-Apotheke in Schwetzingen
3. Staatsexamen am 14.12.1992 im Regierungspräsidium Stuttgart
Approbation als Apothekerin am 22.12.1992

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. P. Terneß

Natürliche IgG-anti-F(ab')₂-Autoantikörper sind Teil des physiologischen Immunrepertoires. Untersuchungen an Ratten und Mensch liefern Hinweise auf ihre immunsuppressiven Eigenschaften in autologen sowie allogenen Systemen. Um Rückschlüsse auf ihre physiologische Rolle zu erhalten, mußte die Spezifität dieser Autoantikörper definiert werden.

Unsere Untersuchungen ergaben eine stärkere Bindung des IgG-anti-F(ab')₂-Autoantikörpers an das F(ab')₂-Fragment und eine schwächere Bindung an das Fab-Fragment. Aufgrund dieses Befundes wurde ein mögliches Epitop in der Hinge-Region des IgG vermutet.

Die weitere Erforschung des Epitops mit synthetischen IgG1-Hinge-Peptiden führte schließlich zur Definition der erkannten Sequenz in der natürlichen IgG1-Hinge-Region. Es handelt sich hierbei um die Aminosäuresequenz 225-232. Sie liegt in der mittleren bis unteren Hinge-Region und umfaßt das zyklische „Core“ mit seinen Disulfidbrücken und die daran anschließenden drei Aminosäuren Prolin-Alanin-Prolin im exozyklischen Teil. Der IgG-anti-F(ab')₂-Autoantikörper bindet aber nur dann an ein entsprechendes synthetisches Hinge-Peptid, wenn die drei exozyklischen Aminosäuren, wie im natürlichen IgG1 vorkommend, konformationell stabilisiert sind. Dazu genügen entweder eine entsprechend dem natürlichen IgG1-Hinge-Peptid um fünf Aminosäuren verlängerte Sequenz oder andere stabilisierende Peptide.

Der Anti-Hinge-Autoantikörper konnte über Affinitätschromatografie aus dem Serum gesunder Probanden isoliert werden. Nach dessen Entfernung blieb allerdings eine um den Anti-Hinge-Antikörper verringerte Anti-F(ab')₂-Aktivität im Serum übrig. Sie ist anderen Autoantikörpern dieser Familie zuzuschreiben, die wie unsere Bindungsstudien vermuten lassen, ein Epitop in der CH1-Region des IgG und in der konstanten Region der leichten Kette erkennen. Insgesamt kann man von einer IgG-anti-F(ab')₂-Autoantikörperfamilie sprechen, in der der Anti-Hinge-Antikörper ein wichtiges und quantitativ bestimmendes Familienmitglied ist.

Die immunochemische Charakterisierung des humanen IgG-anti-F(ab')₂-Antikörpers liefert einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Rolle dieses Antikörpers in der Immunregulation und seiner Beteiligung in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen. Ferner öffnen diese Erkenntnisse den Weg zur gentechnischen Herstellung solcher Antikörper mit möglichen therapeutischen Anwendungen zur Suppression der B-Zellantwort bei Autoimmunerkrankungen, B-Zelltumoren und anderen Krankheiten.