

Molekulare Mechanismen des plazentaren Transportes von Immunglobulin G

B. Ugele

I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Immunglobuline der Klasse G (IgG) werden selektiv vom mütterlichen in den fetalen Kreislauf eingeschleust. Zwischen den beiden Kompartimenten liegen Trophoblast, Stroma und Endothel. Der materno-fetale IgG-Transfer ist also ein transzellulärer vektorieller Transport von Makromolekülen, der im allgemeinen von Rezeptoren vermittelt wird. Rezeptoren für Fc-Regionen (FcR) von IgG-Molekülen wurden an Syncytiotrophoblasten, an den mononukleären Phagozyten des plazentaren Stromas (Hofbauer-Zellen) und an den fetalen Endothelzellen mit Hilfe indirekter Methoden nachgewiesen. Das Ziel der Untersuchungen unseres Laboratoriums war zunächst eine zuverlässige Charakterisierung der plazentaren FcRs und ihre Zuordnung zum leukozytären System der Gruppen FcRI, FcRII und FcRIII. Darüber hinaus werden mit isolierten plazentaren Zellen Modellsysteme entwickelt, an denen der IgG-Transport *in vitro* studiert wird.

I. Immunhistochemische Untersuchungen an Plazentaschnitten

Immunohistochemische Färbungen von Plazentaschnitten mit monoklonalen Antikörpern (mAk) gegen die verschiedenen FcR-Subklassen des Leukozytensystems ergaben folgende Ergebnisse:

mAk	Syncytium	Stromazellen	Endothelzellen
anti-FcRI Klon 32,2	-	++	-
anti-FcRII Klon IV,3	-	++	++
anti-FcRIII Klon 3GB	-	+	-

++ = viele Zellen; + = wenig Zellen; - = keine Zellen gefärbt

Schlußfolgerungen: Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß der syncytiale FcR sehr

wahrscheinlich ein Plazenta-spezifischer FcR ist. Eine strukturelle Ähnlichkeit mit den leukozytären FcR kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus erhärten diese Ergebnisse die bereits früher aufgestellte Hypothese, daß die verschiedenen Zellarten der Plazenta verschiedene FcR mit vermutlich verschiedenen Funktionen exprimieren.

II. Zellbiologische Untersuchungen an Trophoblasten

Zunächst wurde geprüft, ob das bereits etablierte System der Primärkultur von Cytotrophoblasten (1), die während der Kultivierung in serumhaltigem Medium fusionieren und zu Syncytien differenzieren, ein geeignetes Modellsystem für den syncytialen IgG-Transport darstellen. Dabei wurden die Zellen zu verschiedenen Kulturzeiten mit nativem, monomerem (Analyse durch FPLC-Gelfiltration) menschlichem IgG inkubiert und anschließend gebundenes/aufgenommenes IgG mit Hilfe der Immunfluoreszenz (FITC-konjugiertes goat-anti human IgG) nachgewiesen. Zur Identifizierung/Charakterisierung der Zellen wurde neben der Färbung auf IgG eine Doppelmarkierung mit TRITC-konjugiertem anti-Cytokeratin (Ker; Trophoblasten positiv) bzw. anti-Vimentin (Vi; Nicht-Trophoblastzellen positiv) durchgeführt; zur besseren Identifizierung wurden die Zellkerne zusätzlich mit Bisbenzimid (Hoechst 33258) fluoreszenzmarkiert. Die quantitative Auswertung dieser Versuche ergab folgende Ergebnisse:

1. Die Zahl der kontaminierenden Zellen (Vi+, Ker-) betrug stets weniger als 5% und veränderte sich im Laufe der Kultivierung nicht. Fast alle diese Nicht-Trophoblast-Zellen waren in der Lage, IgG zu binden, sowohl am Anfang als auch am Ende der Kultivierung.
2. Nur wenige der frisch isolierten einkernigen Trophoblasten (Vi-; Ker+) waren in der Lage, IgG zu binden.
3. Innerhalb von 90 h in Serumhaltigem Medium differenzierten mehr als 70% der Cytotrophoblasten zu Syncytien, fast alle Syncytien waren in der Lage, IgG zu binden/transportieren.

In weiteren Versuchen wurde mit Hilfe von ^{125}J -IgG (Lactoperoxidase-Technik) die Bindung von IgG (Inkubation: 1mg/ml IgG; 4°C, 2 h) an die kultivierten Trophoblasten zu verschiedenen Kulturzeiten bestimmt. Die gebundene Menge an IgG stieg von 1,58 nach 4 h auf 3,55 ng IgG/ μg Zellprotein nach 90 h an.

Schlußfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, daß mit der Trophoblast-Zellkultur ein Modellsystem entwickelt wurde, an dem der Mechanismus des syncytialen IgG-Transportes und dessen Regulation untersucht werden kann (2). Methoden zur Isolierung von Endothelzellen und Hofbauer-Zellen werden zur Zeit entwickelt.

Die Untersuchungen wurden gemeinsam mit Herrn Dipl. Biol. Hecht und Frau Dipl. Biol. Pilstl durchgeführt. Der DFG danken wir für die finanzielle Unterstützung (Az. Ug 2/1-1).

Literatur

- 1 Ugele, B., Dibbelt, L., Kuss, E. Trophoblast Research 1992; 6: in press
- 2 Ugele, B., Kuss, E. Eur. J. Cell Biol. 1991; (Supplement 32): 19

Anschrift des Verfassers:

Dr. B. Ugele, I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Maistraße 11, D-W 8000 München 2

Immunglobuline, materno-fetaler Transport, fatale Folgen: 30 Jahre Inkompatibilitäten

E. Brusis

I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Die Diagnostik des Schweregrads der Blutgruppenunverträglichkeit auf indirektem Weg über die Bilirubinextinktion des Fruchtwassers (Delta E 450) ergibt oft eine Unsicherheit.

Insgesamt liegt die richtige Voraussage für den Hämoglobinwert des Feten durch die Bestimmung des Bilirubinextinktionswertes bei etwa

70%. In der Zone I und III nach Liley fanden wir eine Übereinstimmung mit der Literatur über 90% richtige Voraussagen, für die Zone II nach Liley nur etwa 57% Übereinstimmung (1, 2, 5, 6).

Die meisten Schwierigkeiten ergeben sich also, wenn der Delta E 450-Wert im mittleren Bereich interpretiert werden muß, da zwischen einem leicht geschädigten und einem nicht betroffenen Fetus schlechthin nicht zu unterscheiden ist. Dies ist besonders kritisch, da bis vor einigen Jahren durch die Laboratoriumsdiagnostik ausschließlich das Ausmaß der Therapie bestimmt wurde und betroffene Feten infolge einer Untertherapie starben oder lebenslang geschädigt blieben und weil nicht wesentlich betroffene Feten andererseits durch die mit Risiko verbundenen therapeutischen Maßnahmen unnötig gefährdet wurden.

Durch die Einführung des Ultraschalls als ergänzende Diagnostik für eine schwere Schädigung des Feten durch Erkennung des Hydrops fetalis konnte bei der möglichen Unterschätzung der Schwere des Krankheitsbildes eine Verbesserung in der Diagnostik erreicht werden. Die wesentliche Verbesserung der diagnostischen Aussage wurde aber erst durch den direkten Zugang zum fetalen Kreislauf möglich.

Die Kenntnis der fetalen Hämoglobinkonzentration, der Blutgruppe, des Anteils von Retikulozyten, Erythroblasten und anderen Werten erlaubt eine exakte Abschätzung des Schweregrades der fetalen Erkrankung.

Für die intrauterine Therapie des Morbus haemolyticus fetalis wurde ebenfalls über den direkten Zugang zum fetalen Kreislauf die Erfolgchance der intrauterinen Bluttransfusion verbessert und die intrauterine Austauschtransfusion erst ermöglicht.

Bei der intrauterinen intraperitonealen Transfusion liegen das Ergebnis und der Erfolg, gemessen an den überlebenden Kindern, zwischen 30% und 70%, je nachdem, wie streng die Indikation zur intrauterinen intraperitonealen Transfusion gestellt wurde.

War die intrauterine Therapie vor der 26. Schwangerschaftswoche indiziert, überlebten