

Schlangengift als Quelle von B- und T-Lymphozyten-Mitogenen

Ein Agglutinationsphänomen

Im Verlaufe einer fruchtbaren Zusammenarbeit zwischen Prof. Dr. Otto Prokop, dem Gerichtsmediziner der Humboldt-Universität in Ost-Berlin, der sich vor allem für blutgruppenspezifische Lektine interessiert, sowie der I. Medizinischen Universitätsklinik Köln, an der im Rahmen der Immunbiologie über die Biochemie der Lektinrezeptoren gearbeitet wird, und Dr. Helmbold, Waibstadt, der sich mit Antisera gegen Schlangengifte beschäftigt, wurde kürzlich eine bemerkenswerte Beobachtung gemacht: Man fand, daß Schlangengiftpräparate verschiedener Herkunft menschliche und manche der tierischen roten Blutkörperchen stark agglutinieren können, ein Befund, der unabhängig in- zwischen auch von einer amerikanischen Forschergruppe bestätigt wurde (1).

Es stellte sich jedoch schnell heraus, daß es sich bei diesen Schlangengiftagglutininen nicht etwa um Immunglobuline, sondern um zucker-spezifische Lektine handelt. Der Befund war insofern ungewöhnlich, weil Lektine bei Vertebraten in der Regel organzellständig und membranin-

tegriert vorkommen (2), abgesehen von einem L-Fucose-spezifischen, Blutgruppen-H-charakteristischen Lektin im Aalserum. Eine Blutgruppenspezifität zeigten die neuen Lektine nicht, sie reagierten jedoch verstärkt mit Neuraminidase-behandelten Erythrozyten, was einen Hinweis auf ihre Spezifität geben sollte.

Das T-Lymphozyten-stimulierende Lektin

Erste Inhibitionsversuche mit verschiedenen Zuckern zeigten, daß die Agglutinationsreaktion durch Galaktose hemmbar war. Folgerichtig zeigten auch hochmolekulare Glykonjugate mit endständiger, β -glykosidisch gebundener Galaktose starke Inhibition, zum Beispiel einige Galaktane aus Rinderlunge und Schnecken sowie Glykoproteine, die das T-Antigen tragen, eine β -1-3-glykosidisch an N-Acetylgalaktosamin gebundene Galaktose, die meist durch Neuraminsäure maskiert ist. Während in den Galaktanen die D-Galaktose β -1-6-glykosidisch gebunden ist, gibt es auch einige Inhibitoren, welche die Galaktose β -1-4 verknüpfen haben, weshalb neuerdings andere Autoren von einer Laktose-Spezifität sprechen (1).

Ein Beweis für die β -Galaktose-Spezifität ist auch, daß wir das Lektin an säurehydrolysiertes Sepharose, also an einem Träger-Galaktan, reinigen konnten. Das auf diese Weise hochgereinigte Ca^{++} -abhängige Lektin zeigt eine starke T-Lymphozyten-spezifische mitogene Wirkung, die stärker ist als die des PHA, dem Standard-Stimulatorlektin für T-Zellen. Aufgrund des niedrigen Molekulargewichtes (etwa 14 000 Dalton) kann dieses Lektin allerdings nicht mit rezeptortragenden Glykonjugaten präzipitieren, was sicher eine Besonderheit darstellt.

Der B-Lymphozyten-mitogene Faktor

Bei Immunisierungen mit dem Rohgift war immer wieder eine auffallende Steigerung der Antikörperbildung festgestellt worden.

Der Gedanke lag nahe, auch nach einem B-Zell-stimulierenden Faktor zu suchen. Tatsächlich gelang es uns, aus dem Gesamtextrakt des Rohgiftes ein B-Lymphozyten-stimulierendes Prinzip herauszufractionieren. Die chemische Natur dieses neuen Mitogens ist noch unklar, auch ist nicht geklärt, ob es sich dabei um ein Lektin handelt. Wichtig aber ist, daß das weitgehend gereinigte Präparat menschliche B-Lymphozyten weitaus bes-

Zu den B- und T-Lymphozyten siehe auch: Gross, R.: Die bunte Palette der Lymphozyten, Deutsch. Ärztebl. 82, Heft 27 (1985) 2024-2025

ser stimuliert als beispielsweise das international gebräuchliche Pokeweed Mitogen (PWM). Zum Vergleich: PWM hat einen Stimulationsindex von 94, das Schlangengift-Mitogen von 298.

Die Entdeckung, daß viele der untersuchten Schlangengifte galaktose-spezifische Lektine und Mitogene enthalten, kann man zur Zeit noch nicht biologisch sinnvoll einordnen, obwohl es einige Spekulationen darüber gibt (1). Erstaunlich ist nur, daß diese neue Gruppe von Lektinen und Mitogenen in einem tierischen Organ gefunden wurden, wo man sie bestimmt nicht vermutete. Inwieweit diese Substanzen eines Tages diagnostisch und therapeutisch nutzbar gemacht werden können, bleibt weiterer Forschungsarbeit vorbehalten. Über neuere Ergebnisse wird an anderer Stelle demnächst berichtet (3).

Literatur

(1) Ogilvie, M. L.; Gartner, T. H.: Identification of Lectins in Snake Venoms, *J. Herpetol.* **18** (1984) 285 – (2) Uhlenbruck, G.; Klein, P. J.: Die praktische Bedeutung von Lektinen, *Deutsch. Ärztebl.* **81**, Heft 4 (1984) 200 – (3) Helmbold, W.; Prokop, O.; Uhlenbruck, G.: Lymphocyte mitogenic properties of a snake venom lectin, *Bio-med. Biochem. Acta* (im Druck)

Professor Dr. med.
Gerhard Uhlenbruck
I. Medizinische
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
5000 Köln 41

Dr. med. Wolfgang Helmbold
Antitoxin Dr. Helmbold GmbH
6923 Waibstadt-Daisbach

Zirrhose als Hauptrisikofaktor für ein Leberzellenkarzinom

In einer prospektiven Studie in Großbritannien erwiesen sich bei 613 Patienten mit Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht und fremde Nationalität als signifikante, als unabhängige Risikofaktoren für das Fortschreiten der Zirrhose in ein Leberzellenkarzinom.

Der Nachweis von HbsAG und die Dauer und Ätiologie der Zirrhose standen dieser Studie zufolge nicht im Zusammenhang mit der Krankheitsentwicklung. Alter ($P < 0,01$) und Geschlecht ($P < 0,005$) wurden dagegen als signifikante Risikofaktoren bei den einheimischen Patienten erachtet.

Die Aufzeichnungen von 590 (96 Prozent) der 613 Patienten konnten verwertet werden. 229 Patienten (39 Prozent) starben, 13 (2 Prozent) an einer nicht mit der Leber im Zusammenhang stehenden Erkrankung und 216 Patienten (37 Prozent) an Komplikationen durch die Zirrhose. Hierzu gehörten 42 Patienten mit einem Leberzellenkarzinom:

36 (86 Prozent) waren männlichen Geschlechts, 23 (55 Prozent) aus Großbritannien, und das durchschnittliche Alter betrug 55 ± 10 Jahre. Von diesen 42 Patienten litten 10 an Alkoholzirrhose, 16 an chronischer aktiver Hepatitis, sechs an primär-biliärer Zirrhose, acht waren kryptogen und zwei anderer Genese.

Neun dieser 42 Patienten (21 Prozent) waren HbsAG-positiv, und 17 (40 Prozent) hatten zumindest einen Marker einer HBV-Infektion.

So kommen die Autoren zu dem Schluß, daß möglicherweise die Assoziation von Nachweis von HBs-Antigen und primärem Leberzellenkarzinom durch das häufige Entstehen einer Zirrhose aus

einer Hepatitis B bedingt ist, und daß kein unmittelbar kausaler Zusammenhang besteht. Lng

Zaman, S. N.; Melia, W. M.; Johnson, R. D.; Portmann, B. C.; Johnson, P. J.; Williams, R.: Risk Factors in Development of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Prospective Study of 613 Patients, *The Lancet* **I**, 8442 (1985) 1357–1360

R. Williams, The Liver Unit, King's College Hospital and School of Medicine and Dentistry, Denmark Hill, London SE5 8RX, Großbritannien

Behandlung der Alkoholhepatitis mit Oxandrolon

Die Alkoholhepatitis gehört zu den ernsteren Folgen einer alkoholtoxischen Leberschädigung, zu deren Behandlung Kortikosteroide und anabole Steroide eingesetzt werden. In einer umfangreichen kontrollierten Multicenterstudie wurde die Wirkung einer 30tägigen Therapie mit einer der beiden Substanzen bei 132 Patienten mit mäßigem und 131 Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf untersucht. Die Patienten erhielten dabei entweder 80 mg Oxandrolon über 30 Tage oder in absteigender Dosierung 60 mg Prednisolon für 4 Tage, 40 mg für 4 Tage, 20 mg für 4 Tage, 10 mg für 10 Tage und 5 mg für 7 Tage bzw. ein Placebo. 13 Prozent der Patienten mit mäßiggradiger Aktivität und 30 Prozent der Patienten mit schwerem Aktivitätsgrad verstarben, gleichgültig wie behandelt worden war, innerhalb der 30 Tage. Hingegen zeigte sich, daß insbesondere Patienten mit mäßiger Aktivität von den anabolen Steroiden profitierten. Nach 6 Monaten lag die Letalität unter Oxandrolon bei 3,5 Prozent, nach Placebo bei 19 bis 20 Prozent. Die einmonatige Behandlung mit Prednisolon zeitigte hingegen keinen Langzeiteffekt. W

Mendenhall, C.; Anderson, S.; Garciapont, P.; Goldberg, S. et al: Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N. Engl. J. Med.* **311**: 1464–1470, 1984

Veterans Administration Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis, VA Medical Center (151F), 3200 Vine St. Cincinnati, OH 45220