

1. Einleitung

Zell-Zell- und Zell-Substrat-Wechselwirkungen werden von einer riesigen Gruppe von Molekülen vermittelt, die in der Lage sind, zwischen einer Zelle und einer zellfremden Struktur Bindungskräfte aufzubauen. Diese Moleküle ermöglichen es einer Zelle, an bestimmten Strukturen ihrer Umgebung zu adhären und werden deshalb Adhäsionsmoleküle genannt. Diese Adhäsionsmoleküle bilden die Grundlage für eine große Anzahl biologischer Vorgänge, wie den Zusammenhalt von einzelnen Zellen in Gewebeformationen, die Festigkeit von verschiedenen Geweben untereinander aber auch bei der Erkennung und Eliminierung körperfremder Strukturen, der sogenannten Immunabwehr. Eine besondere Form stellen dabei die zellulären Abwehrmechanismen im Entzündungsprozeß durch die Leukozyten dar. Der Eintritt der Leukozyten in entzündetes Gewebe setzt molekulare Adhäsionsvorgänge voraus, die es den Blutzellen ermöglichen, den Entzündungsherd zu erkennen und am vaskulären Endothel zu binden. Dieser Bindungsprozeß wird durch eine Reihe von Adhäsionsmolekülen kaskadenartig vermittelt und durch die Familie der Selektine eingeleitet. Seit der Kenntnis über die initiale Stellung der Selektine im Entzündungsprozeß in den neunziger Jahren stehen sie im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen in der pharmazeutischen Forschung und Industrie.

Die ersten Kontakte der Leukozyten mit der Gefäßwand werden durch die Selektine vermittelt, was in Kombination mit dem fließenden Blut und dessen zellulären Bestandteilen als eine rollende Verlangsamung der Leukozyten zu beobachten ist. Dieser Zellrollvorgang stellt eine Sonderform zu anderen Adhäsionsvorgängen dar. Das spiegelt sich in den empfindlich ausbalancierten Bindungseigenschaften der Selektine zu saccharidischen Ligandenstrukturen wider.

Eine pharmazeutisch relevante Modulierung des Zellrollvorganges setzt das Verständnis für die molekularen Mechanismen der Selektinbindungen voraus. Aufgrund der Komplexität der bei der Leukozytenadhäsion stattfindenden Bindungsereignisse bedarf es für funktionelle Untersuchungen des Zellrollvorganges einer Abstraktion der Selektine und ihrer Liganden in einem Modellsystem.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Etablierung einer Modellanordnung, in der das Zellrollen im Scherstrom unter simulierten Entzündungsbedingungen mikroskopisch verfolgt werden kann. In einer entsprechenden Durchflußkammer fungiert eine festkörpergestützte Modellmembran als Endothel, auf der sich selektinexprimierende Zellen rollend im Scherstrom bewegen. In Anlehnung an die natürlichen Selektinliganden werden Glykolipide in die Modellmembran unter Ausbildung verschiedener lateraler Strukturierungen inkorporiert, was die Grundlage dieser molekular-mechanistischen Untersuchungen darstellt.

Darauf aufbauend wird die Modellanordnung für die Suche nach potentiellen Selektininhibitoren genutzt. Die Modulierung des Zellrollprozesses im Entzündungsgeschehen mit derartigen Substanzen könnte einen neuartigen Ansatz in der antiinflammatorischen Therapie darstellen.