

Florian Stefan Schmidutz

Dr. med.

Die Expression von Chemokinen und Chemokin-Rezeptoren im neonatalen Tiermodell der obstruktiven Nephropathie

Geboren am 17.03.1980 in Emmendingen

Staatsexamen am 29.10.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Kongenitale obstruktive Nephropathien sind die häufigsten Fehlbildungen im Bereich des Urogenitaltraktes und stellen die Hauptursache für das chronisch terminale Nierenversagen im Kindesalter dar. Leider existiert momentan keine Möglichkeit, die Obstruktion bereits intrauterin erfolgreich zu therapieren. Selbst nach postnataler Korrektur nimmt die Erkrankung oft einen chronisch-progressiven Verlauf und führt zu einem weiteren Untergang von funktionstüchtigem Nierengewebe.

Während des Krankheitsverlaufs stellt sich häufig die Frage, ab welchem Schweregrad und zu welchem Zeitpunkt therapeutisch eingegriffen werden sollte. Es ist daher von großer Relevanz, genauere Kenntnisse über die ablaufenden Pathomechanismen zu gewinnen.

Tierexperimentell lässt sich zeigen, dass Makrophagen an der Vermittlung des inflammatorischen und destruktiven Geschehens maßgeblich beteiligt sind. Ihre Rekrutierung in das geschädigte Gewebe wird durch Adhäsionsmoleküle wie Selektine und Integrine sowie durch Chemokine, einer Klasse chemotaktischer Zytokine, vermittelt.

Um die Beteiligung der Chemokine in der Pathogenese angeborener obstruktiver Nephropathien zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Arbeit das neonatale UUO-Mausmodell ausgewählt. Es bietet in den ersten 14 Lebenstagen die Möglichkeit, nach unilateraler Ureterobstruktion (UUO) die pathophysiologischen Veränderungen während der noch parallel ablaufenden Nephrogenese zu studieren.

Wir konnten zeigen, dass innerhalb der ersten 24 h nach UUO bereits Makrophagen in die Nieren neonataler Mäuse einwanderten. Deren Anzahl stieg bis zum 14. Lebenstag an und war gegenüber den scheinoperierten Kontrollen 17,2-fach erhöht. T-Lymphozyten hingegen waren in dem Nierengewebe erst ab dem 7. Lebenstag nachweisbar und erreichten am 14. Lebenstag gegenüber den Kontrollen einen 7,7-fach höheren Wert.

Parallel zu dieser Infiltration kam es zu einer signifikanten Expressionssteigerung der CC-Chemokine und ihrer Rezeptoren. Erstmals konnte gezeigt werden, dass es bei ureterligierten neonatalen Mäusen zu einer Steigerung der Chemokine CCL-3/MIP-1 α , CCL-4/MIP-1 β und CCL-5/RANTES kommt. Im Gegensatz zu bisher an adulten Tieren veröffentlichten Studien konnte jedoch in neonatalen UUO-Mäusen keine Hochregulation des Chemokins CCL-2/MCP-1 nachgewiesen werden. Wir vermuten daher, dass CCL-2/MCP-1 in neonatalen Mausnieren keinen Einfluss auf die frühe Makrophagenrekrutierung hat.

Zeitgleich wurde die mRNA der zugehörigen Rezeptoren CCR-1, CCR-2 und CCR-5 in ureterligierten Nieren verstärkt exprimiert. Das ist insofern von Bedeutung, als gerade diese Rezeptoren bevorzugt auf Makrophagen und T-Lymphozyten lokalisiert sind. Der Anstieg der Chemokine und ihrer Rezeptoren fiel dabei umso stärker aus, je länger die Obstruktion andauerte.

Vergleicht man die Chemokin-Expression der neonatalen UUO-Mäuse mit den Ergebnissen adulter UUO-Mäuse, so weisen diese ein abweichendes Expressionsmuster auf. Adulte Mäuse zeigen sowohl einen schnelleren als auch massiveren Expressionsanstieg. Zudem kam es in den neonatalen UUO-Mäusen im Gegensatz zu adulten UUO-Mäusen zu keiner Regulation von CCL-2/MCP-1. Diese Daten zeigen, dass Ergebnisse von adulten UUO-Mäusen nicht ohne vorherige Prüfung auf neonatale Mäuse mit noch nicht abgeschlossener Nephrogenese übertragen werden dürfen.

Histologische Schäden waren in neonatalen UUO-Mäusen schon frühzeitig nach unilateraler Ureterobstruktion nachweisbar. Bereits 24 h nach UUO kam es zu einem massiven Anstieg der tubulären Apoptose. Außerdem waren ab dem 7. Lebenstag signifikante Spätschäden in Form von tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose nachweisbar. Diese nahmen im Verlauf der Untersuchung progredient zu und stiegen bis zum Ende der Untersuchung, dem 14. Lebenstag, massiv an.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass der zeitgleich mit der Makrophagen- und T-Zellinfiltration einsetzende Expressionsanstieg der Chemokine und ihrer Rezeptoren auch in neonatalen Mäusen für die Leukozytenrekrutierung nach UUO relevant ist.

Da durch dieses inflammatorische Infiltrat destruktive Prozesse vermittelt werden, bieten die beteiligten Chemokine Ansatzpunkte für eine klinische Nutzung. Denkbar wäre eine therapeutische Anwendung in Form von Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, welche die Makrophageninfiltration und Spätschäden vermindern könnten. Ebenso ist auch die diagnostische Verwendung von Chemokinen als Biomarker vorstellbar. Bevor jedoch ein Einsatz in klinischen Studien denkbar ist, müssen weitere Experimente Aufschluss über die genauen Expressionsmuster und Funktionen einzelner Chemokine liefern.