



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss von CD 46 auf die Monozyten-/T-Zellantwort im urämischen Milieu**

Autor: Sandra Fleckenstein  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Bei HD-Patienten kommt es im Rahmen der Dialysebehandlung zu einer chronischen Komplementaktivierung. CD46, ein Rezeptor in der Signalkaskade der Komplementaktivierung, könnte dabei eine besondere Bedeutung zukommen, da CD46 ebenso ein kostimulatorisches Signal an T-Zellen übermitteln kann. Es wurde untersucht, ob das regulatorische Protein CD46 Einfluss auf die Immunantwort der T-Zellen und Monozyten im urämischen Milieu bei HD-Patienten hat.

Es wurde die Produktion der Zytokine IL-10 und TNF $\alpha$  unter Kostimulation von CD46 bei HD-Patienten untersucht und mit der Antwort gesunder Spender verglichen. Da die Oberflächenexpression von CD46 ubiquitär ist, wurden auch proximale Nierenepithelzellen in die Untersuchungen miteinbezogen. Neben diesen funktionellen Analysen wurde auch das Expressionsmuster von CD46 und seiner bekannten Splicevarianten sowie in einer kleinen Stichprobe das Vererbungsmuster von CD46 untersucht. Es galt dabei zu klären, in wie weit ein „Switching“ der Splicevarianten von CD46 bei HD-Patienten nach einer Nieren-Transplantation erfolgt.

Die Untersuchung der Zytokine IL-10, TNF $\alpha$  und IL-8 ergab kein eindeutiges Ergebnis.

Die Blutlymphozyten der HD-Patienten zeigten eine etwas erhöhte IL-10 Produktion unter Einfluss von CD46 und keine Veränderung in der Produktion von TNF $\alpha$  im Vergleich zu gesunden Personen. Auch die proximalen Nierenepithelzellen wiesen kein einheitliches Verhalten unter der Kostimulation von CD46 hinsichtlich der Produktion von IL-8 auf. Die Unterschiede in der IL-10 Produktion waren nicht durch die unterschiedliche Verteilung der CD46 Splicevarianten in den verschiedenen Patientengruppen zu erklären.

Die Vererbung der CD46 Splicevarianten folgt einem Mendel'schen Erbgang nach einem Zwei-Allelen-System, was anhand der Stammbäume von sechs Familien nachgewiesen werden konnte.

Durch drei verschiedene Patientengruppen, HD-Patienten (n=30), PD-Patienten (n=10) und Tx-Patienten (n=21) konnten wir zeigen, dass die Expression der Typ 2 Splicevariante von CD46 im urämischen Milieu dominiert, während in der gesunden Normalbevölkerung Typ 3 am häufigsten vorkommt. Es findet auch kein Wechsel dieser Splicevariante nach einer Nierentransplantation zum wieder nahezu gesunden Milieu statt.

Dies zeigte auch eine weitere kleine Stichprobe von zwei HD-Patienten, denn während des zuvor urämischen Milieus und einer anschließenden Nieren-Transplantation zum nahezu gesunden Milieu erfolgt kein „Switching“ der Splicevariante.

Dass die Oberflächenexpression der Splicevariante von CD46 in allen Zellen eines Individuums gleich ist, konnten wir in einem Vergleich der peripheren Blutlymphozyten mit Epithelzellen aus der Niere oder Endothelzellen aus der Nabelschnur darlegen.

Es konnte keine Ursache für die unterschiedliche Verteilung der Splicevarianten von CD46 bei urämischen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden werden, so dass die wahrscheinlichste Ursache dafür in der chronischen Komplementaktivierung bei Urämie zu suchen ist. Es scheint, dass CD46 mehr über das T-Zell- als über das Monozyten-System über unterschiedliche Wege in das Gleichgewicht der zellulären Immunität eingreift.

Doch gilt es weiterhin, die Regulation der Komplementaktivierung über das Protein CD46 zu untersuchen, um mögliche Interaktionswege, vor allem bei chronischer Komplementaktivierung bei Hämodialyse, nachzuweisen.