

Katja Michael

Dr. med.

Untersuchungen zu histopathologischen und molekularbiologischen Veränderungen der Niere nach Ischämie-Reperfusion im Mausmodell

Geboren am 11.07.1982 in Malchin

Staatsexamen am 12.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. A. Melk, PhD

Renale Ischämie ist ein klinisch relevantes Thema. Sie führt zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Niere. Trotz ihrer klinischen Relevanz sind in den letzten Jahren nur wenige therapeutische Optionen zur erfolgreichen Behandlung bzw. Vermeidung ischämischer Nierenschäden entwickelt worden. Um neue Erkenntnisse über die Entstehung renaler Schäden nach IR zu gewinnen, wurden in dieser Arbeit die histologischen und molekularbiologischen Veränderungen der Niere nach IR untersucht. Anhand des Ischämie-Reperusionsmodells an der Maus wurden die Nieren der Versuchstiere verschiedenen langen Ischämie- und Regenerationszeiten ausgesetzt. An PAS-, HE und MT-gefärbten Schnitten wurden die akuten und chronischen Schäden ausgewertet. Die Veränderungen der mRNA-Expressionen von Telomerase und des Seneszenzmarkers p16^{INK4a} wurden mittels quantitativer PCR ermittelt, die Proteinexpression der MAPK p-p38 immunhistochemisch bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten, dass das Ausmaß der renalen Schädigung nach IR sowohl von der Ischämie- als auch der Regenerationszeit abhängig ist. Bereits kurze ischämische Phasen führten in den Nieren histologisch zu akuten (Tubulusnekrose) und chronischen Veränderungen (tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose). Während der akute Schaden innerhalb kurzer Zeit regeneriert werden konnte, blieben chronische Schäden nach langen Ischämiezeiten irreparabel und bewirkten einen Masseverlust des funktionellen Nierengewebes.

Anhand der aufgestellten Langzeitverläufe konnte auf eine Korrelation zwischen der p16^{INK4a}-Expression und der Entstehung der chronisch histologischen

Veränderungen nach IR geschlossen werden. Da die Funktion von p16^{INK4a} als Seneszenzmediator belegt ist, konnte mit den Ergebnissen gezeigt werden, dass Seneszenzmechanismen an der Entstehung chronischer Schäden nach renaler IR beteiligt sind.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung der MAPK p-p38 der Induktion der p16^{INK4a}-Expression vorausgeht, was auf voneinander abhängige Mechanismen schließen lässt.

Sowohl kurze als auch längere Ischämiezeiten bewirkten eine Induktion der Telomerase-Expression. Die erhöhte Telomerase-Expression nach IR ist wahrscheinlich reaktiv und könnte für die Regeneration der akuten Tubulusnekrose von Bedeutung sein.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge nach renaler Ischämie bei, wie sie u.a. beim chronischen Transplantatversagen eine bedeutende Rolle spielen. Aufgrund der vorliegenden Daten können nun Studien, die sich mit der Inhibition von Seneszenzmechanismen beschäftigen, geplant und durchgeführt werden. Falls sich die wichtige Rolle der zellulären Seneszenz für die Entstehung chronischer Schäden bestätigt, ergäben sich mögliche Angriffspunkte für zukünftige therapeutische Interventionen bei Krankheitsbildern, für die es bisher keine kausale Therapie gibt.