



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

**Wirkung der Spendervorbehandlung mit FG-4497, ein
Oxoglutaratanalogon das den Abbau des „Hypoxieinduzierbaren
Faktor“ inhibiert, auf die akute und chronische
Nierentransplantatabstoßung der Ratte**

Autor: Fabian Doyon
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die Sequenz aus Kaltischämie, Warmischämie und Reperfusion schädigt Transplantatnieren bereits bevor immunologische Faktoren eine Rolle spielen. Da sie mit einem schlechten Transplantatüberleben korrelieren wurden bereits viele Versuche unternommen ihre Auswirkungen zu minimieren. Hypoxie-induzierbare Transkriptionsfaktoren (HIF's) sind für die Adaption an Sauerstoffmangel für Zellen essentiell. Unter normoxischen Bedingungen werden sie von Prolylhydroxylasen (PHD's) Sauerstoffabhängig degradiert. Die Inhibierung der PHD's führt auch unter normoxischen Bedingungen zur Stabilisierung der HIF's und zur Aktivierung einer Reihe von nephroprotektiven Substanzen. Auf Grundlage dieses Wissens stellten wir die Hypothese auf, dass eine HIF-Aktivierung durch PHD's-inhibierung mittels FG-4497 zu einem verbesserten Schutz einer Transplantatniere vor oben genannter Sequenz führt und damit das Transplantatüberleben positiv beeinflusst.

Hierzu verwendeten wir ein allogenes Transplantationsmodell an Ratten (Fischer-Lewis) mit einem akuten (10 Tage, n=6-8) und einem chronischen (24 Wochen, n=13-16) Versuchsteil. Isogene Lewisratten dienten zur Kontrolle. Die Zeit der Kaltischämie wurde auf 24 Stunden festgesetzt. Die Spendertiere wurden 6 Stunden vor Transplantation mit einer einzelnen Dosis FG-4497 (40mg/kgKG i.v.) oder Vehikel gleichen Volumens vorbehandelt.

Nur FG-4497 führte zu einer Akkumulation von HIF in der Spenderniere welche über die Zeit der Kaltischämie hinaus nachweisbar war. FG-4497 reduzierte den akuten Nierenschaden nach Transplantation (Serumkreatinin FG-4497: $0,66 \pm 0,20$ vs. Vehikel $1,49 \pm 1,36$; $p < 0,05$ an Tag 10) und verbesserte die Histomorphologie an Tag 10. Zudem verbesserte es das Langzeitüberleben der Empfängertiere (Mortalität nach 24 Wochen: 7/13 FG-4497 vs. 3/16 Vehikel und 0/13 in der isogenen Kontrollgruppe; $p < 0,05$ FG-4497 vs. Vehikel). Daraus schließen wir, dass die Vorbehandlung von Spendertieren durch FG-4497 das Kurz- und Langzeitergebnis nach langer Kaltischämie und darauf folgender allogener Transplantation verbessert. Dieses Wissen könnte in der Klinik einen neuen Weg des Schutzes vor Kalt- und Warmischämie sowie des Reperfusionsschadens darstellen.