

Stefanie Vorwalder
Dr. med.

Einfluss des Immunmodulators FTY720 auf M1- und M2-Makrophagen, Lymphozyten und Chemokine bei chronischer experimenteller Nierenschädigung

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Zeier

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein dramatisch zunehmendes Krankheitsbild, dessen Therapieoptionen sich momentan auf wenige Maßnahmen wie Blutdruckeinstellung und Proteinrestriktion beschränken. Gekennzeichnet ist die chronische Niereninsuffizienz durch einen kontinuierlichen Funktionsverlust bis hin zum vollständigen Organversagen. Unabhängig von der auslösenden Ursache findet sich relativ uniform neben einer zunehmenden Fibrosierung von Glomeruli und Tubulointerstitium auch eine Infiltration des Nierengewebes durch Lymphozyten und Makrophagen. Daher scheint der neuartige Immunmodulator FTY720 aussichtsreich. Seine antiinflammatorische und immunsupprimierende Wirkung zeigten bereits bei Autoimmunerkrankungen und in der Transplantationsmedizin Erfolge.

Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle der Leukozyten und ihrer Mediatoren bei der Pathogenese und Progression der chronischen Niereninsuffizienz weiter zu charakterisieren. Um die Wirkung von FTY720 auf die Nierenschädigung zu beurteilen wurden die üblichen Parameter Blutdruck, Albuminurie und Kreatinin-Clearance gemessen und der glomeruläre und tubulointerstitielle Schaden mittels histologischer Indizes mikroskopisch beurteilt. Zum Nachweis der Inflammation und Fibrose dienten immunhistologische Färbungen. Des Weiteren wurde die Proteinexpression relevanter Chemokine und deren Rezeptoren mit Hilfe der quantitativen Polymerase-Ketten-Reaktion bestimmt. Als Kontrollen dienten jeweils gesunde scheinoperierte und unbehandelte nephritische Tiere.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Behandlung mit dem Immunmodulator FTY720 die

Nierenschädigung im experimentellen Modell der chronischen Nierenerkrankung günstig beeinflusst. FTY720 konnte hinsichtlich der Fibrose neben der glomerulären Schädigung insbesondere die tubulointerstitielle Schädigung, die einen wichtigen prognostischen Faktor im chronischen Modell darstellt, deutlich reduzieren.

FTY720 zeigte auch eine deutliche Wirkung auf die Inflammation. Die 14-wöchige Applikation von FTY720 bewirkte in unserem Modell eine hochsignifikante Reduktion der Leukozyten im peripheren Blut und äquivalent dazu im Nierengewebe. Diese betraf nicht nur glomeruläre und tubulointerstitielle Lymphozyten, sondern auch Monozyten und Makrophagen in signifikanter Menge. Dabei wurden die beiden Phänotypen M1- und M2-Makrophagen gleichermaßen dezimiert, was aufgrund der gegensätzlichen Wirkungsspektren möglicherweise die Verbesserung der inflammatorischen Marker ohne signifikante Besserung der renalen Funktion erklärt.

In der Analyse der Genexpression der relevanten Chemokine und deren Rezeptoren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Genexpression und der sich entwickelnden Fibrose. So korrelierte bei nephritischen Tieren eine höhere CCR1, CCR2 und CCR5-Expression mit einer progredienten Infiltration des Interstitiums mit mononukleären Zellen, mit der Chemokin-Expression und dem fibrotischen Umbau. Die Gabe von hochdosiertem FTY720 reduzierte die kortikale Genexpression von RANTES/CCL5, MCP-1/CCL2, CCR1, CCR2 und CCR5 signifikant und ging mit einer verminderten Entzündungsreaktion, einem deutlich reduzierten tubulointerstitiellen Schaden und somit einer insgesamt verzögerten Entwicklung der Nierenfibrose einher. Der eingesetzte Wirkstoff FTY720 war in der niedrigen Dosierung ebenso wirksam wie in der hohen Dosis.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Lymphozyten eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz spielen. Die FTY720-vermittelte Leukozyteninhibition führte zu einer Reduktion der tubulointerstitiellen Fibrose und zu einer Verminderung der Progression in Richtung chronische Niereninsuffizienz. Dies erweitert das

bisherige Wirkspektrum von FTY720 und stellt somit einen neuen Ansatz in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz dar, aber auch bei anderen chronisch-fortschreitenden Erkrankungen anderer Organsysteme, bei denen sich eine Infiltration durch Lymphozyten findet.