

Seyer Safi

Dr. med.

Einfluss des Toll-like Rezeptor 9 auf die Rejektion allogener Nierentransplantate

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gröne

Eine effektive Therapie der chronischen Allograft-Dysfunktion (CAD) ist das primäre Ziel in der Transplantationmedizin. Entzündung und chronische Fibrose führen in nahezu 60 % der Fälle zum Transplantatverlust nach 10 Jahren. In der Entstehung der CAD spielen die erworbene und angeborene Immunität eine wesentliche Rolle. TLR9, ein Rezeptor des angeborenen Immunsystems, wurde *in vivo* sowohl mit anti- als auch proinflammatorischen und profibrotischen Veränderungen in Verbindung gebracht. Wir nahmen an, dass die Stimulation des TLR9 mit speziellen CpG ODNs im Hinblick auf die Entwicklung einer CAD eine protektive Rolle ausübt und dass die Defizienz des TLR9 beim Rezipienten zu einer Aggravation der CAD führt. Zur Beurteilung der Rolle des TLR9 überprüften wir unsere Hypothese im Nierentransplantationsmodell der Ratte und der Maus. Im heterotopen Fischer zu Lewis Nierentransplantationsmodell der Ratte untersuchten wir den Effekt einer TLR9 Stimulation 7 und 56 Tage nach Transplantation. Den Einfluss einer TLR9-Defizienz evaluierten wir nach allogenen Transplantationen in einem Modell TLR9-defizienter Mäuse nach 42 Tagen. Wir gingen davon aus, dass das mononukleäre Zellinfiltrat des Transplantats in der Entwicklung der CAD die wesentliche zellschädigende Komponente ausmacht und dass die Stimulation des TLR9 beziehungsweise dessen Defizienz zu einer Veränderung des mononukleären Infiltrates führt. Wir gingen diesem Gesichtspunkt nach, indem wir das mononukleäre Entzündungsinfiltrat der Transplantate mittels Durchflusszytometrie der Allografthomogenate im Transplantationsmodell der Maus bestimmten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten die Zeichen der chronischen Rejektion im Transplantationsmodell der Ratte durch Stimulation mit den TLR9 Agonisten ODN D19 und ODN 1668 nicht reduziert werden. Im Mausmodell zeigte sich durch die Defizienz des TLR9 des

Empfängertieres kein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung eines chronischen Allograftschadens. Die Analyse des Entzündungsinfiltrats der Nierentransplantate und die Bestimmung alloreaktiver Antikörper im Serum der Rezipienten erbrachten keine Hinweise auf eine subklinisch veränderte humorale oder zelluläre Komponente. Aus unserer hier beschriebenen Arbeit lässt sich ableiten, dass die TLR9-Stimulation möglicherweise einen protektiven Einfluss auf die akute Abstoßung des allogenen Nierentransplantats ausübt. Allerdings ergeben sich dadurch keine biologischen Effekte auf die Entwicklung einer experimentellen CAD. Die zuvor berichtete protektive Rolle des TLR9 scheint daher von der Art der Inflammation oder dem involvierten Organ abhängig zu sein.