

Sebastian Markus Schäfer

Dr. med.

Verminderter Nierenschaden durch Erythropoietin am Modell der subtotalen Nephrektomie

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Marie-Luise Gross-Weissmann

Bei der chronischen Niereninsuffizienz kommt es mit zunehmender Dauer zu einer progredienten, irreversiblen Abnahme des Glomerulumfiltrates als Ausdruck einer durch chronische Destruktion verminderten Anzahl funktionstüchtiger Nephrone. Am Ende dieses Prozesses steht die terminale Niereninsuffizienz, die eine Nierenersatztherapie mittels Dialyseverfahren oder Nierentransplantation unumgänglich macht und ansonsten unbehandelt zum Tode führt. Trotz der möglichen Nierenersatztherapien ist die Mortalitätsrate dieser Patienten hoch. Hierbei gewinnen ursächliche Faktoren wie oxidativer Stress, endotheliale Dysfunktion und renale Anämie zunehmend an Bedeutung. Diese Pathomechanismen können aktuell, zumindest partiell, durch derzeit bekannte Therapieverfahren wie den Einsatz von ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptor-Antagonisten oder niedrig dosiertes Erythropoietin beeinflusst werden; eine dauerhafte Remission bestehender Nierenschäden ist jedoch nach wie vor nicht möglich. In tierexperimentellen, aber auch klinischen Untersuchungen konnte ein potentieller gewebeprotectiver Effekt von Erythropoietin dosisabhängig nachgewiesen werden.

Die vorliegende tierexperimentelle Arbeit befasst sich schwerpunktmäßig mit den Effekten einer hochdosierten Langzeittherapie mit Erythropoietin auf morphologischer, Protein- und Genexpressionsebene. Für diese Untersuchungen wurde die zweizeitige subtotale Nephrektomie als Modell der moderaten chronischen Niereninsuffizienz verwendet.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Erythropoietin die Glomeruloskleroseentwicklung günstig beeinflusst und somit gewebeprotective Eigenschaft besitzt. Mittels immunhistologischer Untersuchungen konnte weiter gezeigt werden, dass sich dieser Effekt in

der Expression von essentiellen Proteinen der glomerulären Schlitzmembran nachvollziehen lässt. Darüber hinaus zeigte die Analyse auf Gen- und Proteinexpressionsebene, dass die gewebeprotective Wirkung von Erythropoietin auch auf antioxidative und antiinflammatorische Effekte zurückzuführen ist. Insbesondere konnte eine signifikante Reduktion der NFκB-Expression durch Erythropoietin nachgewiesen werden. Hingegen war eine antiapoptotische Wirkung von Erythropoietin in den in unserem Modell untersuchten Zeitphasen nicht mehr nachweisbar.

Zukünftig wird es mit den neuen nicht hämatopoetisch wirksamen Erythropoietinderivaten, wie CEPO oder Asialo-Erythropoietin möglich sein diese zu beobachteten protektiven Effekte isoliert zu untersuchen. Dies ermöglicht dann eine Beurteilung, ob die hier beobachteten antioxidativen, gewebeprotectiven und antiinflammatorischen Effekte durch eine indirekte Wirkung der Erythropoese zustande kommen, oder aber durch Signalwege, die durch gewebebeständige β-C-Rezeptoren vermittelt werden.