



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Prävention der chronischen Abstoßung nach Nierentransplantation
bei der Ratte mit dem oral verfügbaren Endothelin-Rezeptor A
Antagonisten LU135252**

Autor: Tobias Conzelmann
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiss

Trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis immunbiologischer Vorgänge und verbesserter immun-suppressiver Therapiestrategien ist die chronische Abstoßung nach wie vor die Hauptursache von Organverlusten im Bereich der Transplantationsmedizin. Während klinische und morphologische Veränderungen der chronischen Rejektion (CR) gut charakterisiert sind, fehlt bislang weitgehend das pathophysiologische Verständnis. Die CR der Niere stellt sich histologisch durch interstitielle Fibrose, Infiltration von Entzündungszellen, tubulärer Atrophie, Glomerulosklerose und Intimafibrose mit konsekutiver Obliteration kleiner Gefäße dar. Klinisch lassen sich Proteinurie, Hypertonus und eine progrediente Abnahme der Nierenfunktion nachweisen.

Als ätiologische Hauptmechanismen der CR können immunologische von nicht-immunologischen Faktoren unterschieden werden. Die Bedeutung alloantigen-abhängiger Faktoren wird daran deutlich, dass beim Menschen bekannterweise HLA-Mismatches das Risiko für akute und chronische Abstoßungen erhöhen. Aber auch alloantigen-unabhängige Faktoren müssen beteiligt sein, da isogene Nierentransplantate ähnliche funktionelle und morphologische Veränderungen ausbilden wie Allografts, wenn auch verzögert. Zu letztgenannten Faktoren gehören neben der Ischämiezeit und Reperfusionsschäden auch die Nephronmasse und CMV-Infektionen.

Seit der Entdeckung des Endothelin (ET)-Systems 1988 durch Yanagisawa wurde zunehmend dessen pathophysiologische Bedeutung an der Genese verschiedener Nierenerkrankungen deutlich. Ein stimuliertes ET-System könnte auch an der Pathogenese und Progression der chronischen Abstoßung nach Nierentransplantation beteiligt sein. Dabei wären vor allem mitogene und proliferative Effekte des ET von Interesse, aber auch vasokonstriktive und immunmodulatorische Eigenschaften könnten in der Pathophysiologie der CR eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss eines hochselektiven, oral verfügbaren ET_A-Rezeptorantagonisten, LU135252, auf den Verlauf der chronischen Abstoßungsreaktion von transplantierten Nieren im Fischer-Lewis-Rattenmodell untersucht. Isogen transplantierte Lewis-Ratten dienten als Kontrollen. Alle Tiere erhielten für 10 Tage niedrig dosiertes Cyclosporin A (5 mg/kg i.m.) zur Prävention akuter Abstoßungen. Die allogenen transplantierten Ratten wurden mit LU135252 (50 mg/kg/Tag p.o.) oder Vehikel behandelt. Über 24 Wochen wurden Überleben der Tiere, arterieller Blutdruck, Kreatinin-Clearance, Proteinurie und ET-Ausscheidung im Urin untersucht. Anschließend wurden die Nieren zur histologischen Auswertung entfernt und die ET-mRNA-Expression, die Konzentration von ET im Nierengewebe sowie immunhistochemische Oberflächenmarker bestimmt.

Im Rahmen der CR zeigte sich ein aktiviertes ET-System sowohl auf transkriptioneller Ebene (ET mRNA) als auch in der Höhe der Proteinkonzentration im Nierengewebe und der ET-Ausscheidung im Urin. Die Behandlung mit dem selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten LU135252 verlängerte das Überleben des allogenen Nierentransplantates nach 24 Wochen signifikant im Vergleich zu unbehandelten Akzeptoren. Behandelte Tiere zeigten eine signifikant verbesserte Kreatinin-Clearance. LU135252 hatte weder auf den systemischen Blutdruck noch auf die progrediente Proteinurie Einfluss. Allogenen transplantierte Ratten mit selektiver ET_A-Blockade zeigten im Vergleich zu unbehandelten Tieren deutlich geringere glomeruläre und interstitielle Veränderungen sowie eine verminderte Expression von Oberflächenmarkern für Monozyten/Makrophagen, T-Zellen und MHC II.

In der vorliegenden Arbeit konnte damit nachgewiesen werden, dass das ET-System eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CR nach allogener Nierentransplantation spielt. Im untersuchten Tiermodell kommt es zu einer Stimulation des ET-Systems, wobei die selektive ET_A-Blockade mit LU135252 einen deutlich milderen Verlauf der CR zur Folge hat. Da dies ohne Einfluss auf den

systemischen Blutdruck und die Proteinurie geschieht, scheint das ET-System einen pathogenetischen Einfluss über nicht-hämodynamische Mechanismen zu nehmen. Vielmehr könnte es über eine Beeinflussung von inflammatorischen und proliferatorischen Prozessen eine Rolle spielen. Tatsächlich reduziert LU135252 signifikant die Infiltration von mononukleären Zellen und die Expression von MHC II. Dies könnte, zumindest teilweise, den günstigen Effekt einer ET_A-Rezeptor-Blockade auf die chronische Abstoßung im Tiermodell erklären. Inwieweit der therapeutische Benefit der selektiven ET_A-Blockade auf die Nierentransplantation beim Menschen übertragbar ist, müssen zukünftige klinische Studien zeigen.