

Henning Stein

Dr.med.

## **Expression von Zytokinen und Wachstumsfaktoren bei mesangialer IgA- Glomerulonephritis**

Geboren am 01.11.1962 in Heidelberg

Reifeprüfung am 02.06.1981 in Pfinztal

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1982/83 bis WS 1988/89

Physikum am 28.08.1984 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 08.06.1989 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Waldherr

Zytokine und Wachstumsfaktoren sind bedeutsame Mediatoren entzündlicher Prozesse. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei der häufigsten Glomerulonephritisform des Menschen, der mesangialen IgA-Glomerulonephritis, ausgewählte Zytokine und Wachstumsfaktoren zu analysieren. Die Expression der Peptide wurde mittels Immunzytochemie (APAAP-Methode) mit monoklonalen und polyklonalen Antikörpern, die Anwesenheit korrespondierender messenger RNAs durch *In situ* Hybridisierung mittels der Digoxigenin-Methode untersucht.

In der normalen Niere ist TNF- $\alpha$  innerhalb der Mesangien schwach positiv. Die TNF- $\alpha$  Expression nimmt bei IgA-Glomerulonephritis mit geringer mesangialer Proliferation zu, wohingegen schwere Veränderungen mit einer niedrigen Expressionsrate des Zytokins assoziiert sind.

Der IL-1 Rezeptor II ist auf endothelialen Zellen konstitutiv positiv. Seine Expression kann in proximalen Tubulusepithelzellen und im Interstitium induziert werden. Die Podocyten sind in der Lage, IL-1 $\alpha/\beta$  zu bilden. Bei IgA-Glomerulonephritis mit fortgeschrittener glomerulärer Proliferation und/oder Sklerose produzieren Podozyten vermindert IL-1.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine intrinsische glomeruläre Produktion von IL-1 und TNF- $\alpha$  die Glomeruli vor einer fortdauernden Schädigung schützt und die Rolle dieser

beiden Zytokine wahrscheinlich nicht nur als rein proinflammatorisch angesehen werden kann.

M-CSF und GM-CSF werden bei IgA-Glomerulonephritis in Glomeruli und im Interstitium produziert. Die Expression von M-CSF und GM-CSF korreliert mit der Schwere proliferativer Veränderungen in Glomeruli und dem Ausmaß tubulointerstitieller Läsionen. Die zunehmende Expression von M-CSF und GM-CSF in den Glomeruli in fortgeschritteneren Krankheitsstadien ist nicht mit einem Influx von Monozyten / Makrophagen in die Glomeruli assoziiert. Der Vergleich der M-CSF und GM-CSF Expression bei Patienten mit unterschiedlichen lichtmikroskopischen und klinischen Befunden zum Zeitpunkt der Biopsie macht deutlich, daß die gewebliche Expression dieser Faktoren nicht nur mit dem Schweregrad der morphologischen Veränderungen, sondern auch mit dem Ausmaß der klinischen Symptome korreliert.

Die Wachstumsfaktoren PDGF und TGF- $\beta$  sind bekannte experimentelle Mediatoren der mesangialen Zellproliferation und Matrixexpansion. In den untersuchten Biopsien zeigten sich unabhängig vom Krankheitsstadium reichlich mRNA-Transkripte für TGF- $\beta$ 1 bei einer vergleichsweise geringen Expression des Zytokins auf Proteinebene: Bei Patienten mit erheblichen proliferativen Läsionen in Glomeruli und geringen tubulointerstitiellen Veränderungen beschränkte sich die Positivität für TGF- $\beta$ 1 auf Gebiete glomerulärer Proliferation. Dagegen war bei Fällen mit schwereren histologischen Veränderungen einschließlich einer Glomerulosklerose eine Abnahme der TGF- $\beta$ 1 Immunreaktivität zu erkennen. Das Verteilungsmuster und die Intensität der Signale für TGF- $\beta$ 1 LAP überstieg die Positivität für TGF- $\beta$ 1 und zeigte damit indirekt eine nur geringe Aktivierung von TGF- $\beta$ 1 an. Die Expression von PDGF-AB/BB zeigte eine enge Beziehung zum Schweregrad der proliferativen glomerulären Veränderungen, so daß PDGF als möglicher Indikator der Krankheitsaktivität bei IgA-Glomerulonephritis anzusehen ist.

Es ist davon auszugehen daß die Kenntnis der teils agonistischen, teils antagonistischen Wirkungen von Zytokinen und Wachstumsfaktoren in den nächsten Jahren zur Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte führen wird, die Expression und Interaktion von Entzündungsmediatoren und damit die Progression chronisch entzündlicher glomerulärer Nierenerkrankungen beeinflussen werden.