

Kathrin Eliabeth Frank

Dr. med.

In situ Analyse der Expression von Endothelin-1 und seiner Rezeptoren in humanen Transplantatnierenbiopsien

Geboren am 15.06.1977 in Hockenheim

3. Staatsexamen am 03.11.04 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. h.c. mult. E. Ritz

Es existieren Befunde, die einen Zusammenhang zwischen Nierentransplantation und dem Endothelin (ET)-System herstellen. Die meisten dieser Daten stammen aus Tierexperimenten. Gerade auch in Anbetracht der signifikanten Speziesunterschiede in der Endothelin- Expression ist es jedoch von großem Interesse, humanes Gewebe zu untersuchen. In der letzten Zeit wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem ET-System und Erkrankungen im Transplantat beim Menschen zu klären. Die Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich und betreffen zum Teil nicht alle Funktionsstörungen des Transplantates, welche die Transplantation komplizieren.

Aus diesem Grund führten wir eine umfassende immunhistologische Studie an humanen Nierentransplantatbiopsien durch, die alle häufigeren Funktionsstörungen des Transplantates einschließt. Unser Ziel war es, zunächst die ET-1 und ET-Rezeptorexpression in der Normalniere zu charakterisieren. Davon ausgehend sollte die unterschiedliche Expression bei akuter Rejektion, chronischer Transplantatnephropathie (Tx.), Cyclosporin A (CSA)-Schädigung, postoperativer akuter Tubulusnekrose (ATN) und rekurrender Grunderkrankung analysiert werden. Ergänzend sollte die Expression von vascular endothelial growth factor (VEGF) beurteilt und die Infiltratzellen im Transplantat analysiert werden.

Die Nierentransplantate zeigten sowohl bei akuter Rejektion und chronischer Tx. als auch bei CSA-Schädigung, postoperativer ATN und rekurrerender Grunderkrankung glomerulär signifikant mehr ET-1 und ET-Rezeptorexpression als die Kontrollen. Tubulär fand sich signifikant mehr ET-1 – Expression bei akuter Rejektion, bei chronischer Tx. und beim CSA-Schaden. Endothelinrezeptor A und B (ET-RA und ET-RB) wurden tubulär bei allen Diagnosen signifikant stärker exprimiert. Vaskulär fanden sich für die ET-1-Expression bei akuter Rejektion signifikant höhere Werte als bei den Kontrollen, während die Expression von ET-RA und ET-RB bei akuter Rejektion, bei chronischer Tx. und beim CSA-Schaden erhöht war. Interstitiell war die ET-1-Expression bei chronischer Tx. und CSA-Schaden signifikant höher, beim ET-RA bei akuter Rejektion.

Zusammenfassend sind ET-1 und seine Rezeptoren bei akuter Rejektion, chronischer Tx. und CSA-Schädigung glomerulär und tubulär hochreguliert. Die stärkste ET-1-Hochregulation findet sich bei CSA-Toxizität in den Glomeruli und Tubuli, aber nicht in den Gefäßen. ET-RB wird ebenfalls vor allem bei der CSA-Toxizität vermehrt exprimiert und zwar in Glomeruli, Tubuli und Gefäßen. Die ET-RA-Expression ist vor allem bei postoperativer ATN und bei akuter Rejektion hochreguliert. Unabhängig von der Diagnose besteht eine enge Korrelation zwischen Proteinurie und ET-1-Expression in den Glomeruli und proximalen Tubuli, ET-RB-Expression in den proximalen Tubuli und ET-RA-Expression in den Glomeruli.

Die VEGF- Expression ist bei chronischer Tx. und chronischer CSA-Toxizität glomerulär signifikant erhöht, tubulär ist VEGF bei akuter Rejektion und chronischer Tx. signifikant hochreguliert.

Unsere Daten unterstützen die Hypothese, dass dem ET-System eine Rolle bei den verschiedenen Erkrankungen und Funktionsstörungen des Transplantates nach Nierentransplantation zukommt. Wie bei primären Nierenerkrankungen fanden wir auch nach Nierentransplantation einen Zusammenhang zwischen Proteinurie und Expression des ET-System. Ebenso bestätigen unserer Daten die Rolle von VEGF bei akuter Rejektion, chronischer Tx. und chronischer CSA-Toxizität.