

Nadja Köhl

Dr. med.

Wachstumsfaktoren und immunmodulatorische Zytokine bei chronischer Nierentransplantatabstoßung

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Waldherr

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre weisen auf eine grundlegende Bedeutung von Wachstumsfaktoren und immunmodulatorischen Zytokinen in der Pathogenese der CR (chronischen Abstoßung) hin.

In dieser Arbeit wurde die Expression der PDGF-Isoformen, PDGF-Rezeptoren, TGF- β -Isoformen in inaktiver und aktiver Form, einschließlich TGF- β 1-LAP und LTBP-1, TGF- β -Rezeptoren, IFN- γ , IFN- γ -Rezeptor, IL-2, IL-2-Rezeptor, IL-4, IL-4-Rezeptor, IL-10 und CD68 untersucht. Das jeweilige Protein wurde immunhistochemisch (APAAP-Methode an Kryostatschnitten) und die mRNA mittels In situ Hybridisierung (Digoxigenin-markierte RNA-Sonden) in 10 Nephrektomiepräparaten bei CR und 6 Nierenbiopsien mit AR (akute Abstoßung) dargestellt. Die Ergebnisse wurden mit der Reaktivität dieser Faktoren im normalen Nierengewebe verglichen.

Bei fast allen untersuchten Peptiden wiesen die chronisch-aktiven Abstoßungen mit aktiven zellulären Infiltraten - abzugrenzen von den chronisch-inaktiven Abstoßungen mit vermehrter Fibrosebildung - ein ähnliches Expressionsmuster wie die AR auf, was bei unserer Untersuchung die strenge Trennung zwischen CR und AR verblassen ließ. Sowohl auf Protein- als auch auf mRNA-Ebene zeigte sich im Vergleich zur normalen Niere in den Gefäßen, in den Glomeruli und im Interstitium eine Überexpression der PDGF-Isoformen und ihrer Rezeptoren. Vor allem interstitielle Fibroseareale und frische Rundzellinfiltrate reagierten für PDGF und PDGF-Rezeptoren stark positiv.

Die drei TGF- β -Isoformen zeigten ein sehr unterschiedliches Reaktionsmuster. Wenn auch bei Abstoßung und in der normalen Niere viel mRNA exprimiert wurde, wurde im Vergleich dazu eine relative geringe Menge an Protein nachgewiesen. Bei den Fällen mit Abstoßung konnte nach Aktivierung mit Harnstoff eine gesteigerte Positivität (vor allem bei AR) für TGF- β 1 beobachtet werden. Es fiel auf, daß dort, wo viel TGF- β 1-LAP und LTBP-1 gezeigt wurde, eine starke Aktivierungsreaktion stattfand. Im Normalnierengewebe war die Expression von TGF- β 1-LAP und LTBP-1 in allen positiven Kompartimenten etwa gleich stark; bei den Abstoßungen bestand bezüglich der TGF- β 1-Expression eine Betonung in den Gefäßwänden und bei LTBP-1 im Interstitium. Die TGF- β -Rezeptoren auf Protein- und mRNA-Ebene bei Abstoßung und normaler Niere stark exprimiert. Die Zellen, in denen eine mRNA-Produktion und Proteinexpression der TH1/2-Zytokine nachzuweisen war, sind bei Abstoßung und in der normalen Niere identisch. In allen vier Kompartimenten der Niere wurden IFN- γ , IL-2, IL-4 und IL-10 exprimiert; auffallend war jedoch bei der CR im Vergleich zur normalen Niere und der AR eine Imbalance der TH1/2-Zytokine. Gegenüber IL-2 und IFN- γ überwiegt ubiquitär eindeutig die Expression von IL-4 und IL-10. Analog verhielten sich auch die untersuchten.