



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

**Einsatz des p38 MAP Kinase-Inhibitors FR167653 bei der akuten  
und chronischen Nierentransplantatabstoßung in einem  
Rattenmodell**

Autor: Florian Cornelius Uecker  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik (Nephrologie/Endokrinologie/Rheumatologie)  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Braun

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine tierexperimentelle Arbeit zur Untersuchung der Wirkung des p38MAP-Kinasenhemmers FR167653 auf die akute und chronische Nierentransplantatabstoßung.

In einem ersten Teilversuch wurde das Modell eines Ischämie-Reperfusionsschadens an der Ratte benutzt. Im Anschluss an ein akutes Nierenversagen durch 45-minütiges Abklemmen der A. renalis wurden die Nieren durch den erhaltenen Kreislauf reperfundiert. Es wurden Versuchstiere mit der Substanz bzw. Vehikel jeweils prä- oder postischämisch, sowie in Kombination behandelt. Ausgewertet wurde der Verlauf des Serumkreatinins über eine Versuchsdauer von 5 Tagen.

Darüber hinaus wurde in einem weiteren Versuchsansatz in einem Fisher? Lewis Modell der akuten Nierentransplantatabstoßung die Wirkung der Testsubstanz untersucht, wobei isotransplantierte Tiere als Kontrollen dienten. Nach Explantation einer linken Niere aus einem Spendertier erfolgte die mikrochirurgische Transplantation und die direkte postinterventionelle Gabe der Testsubstanz bzw. Vehikel. Ausgewertet wurden die am 5. Tag explantierten Nieren immunhistochemisch auf MHCII-Expression, R73-Expression und Monozyteninfiltration. Zusätzlich wurden ein TUNEL-Assay durchgeführt und die Expression von TGF- $\beta$  und VEGF ermittelt / gemessen.

Dann erfolgte der Einsatz von FR167653 in einem Modell der chronischen Nierentransplantatabstoßung zur Klärung der Frage, ob die Entwicklung einer chronischen Allograftnephropathie durch die Testsubstanz verringert werden kann. Während der Versuchsdauer von 6 Monaten wurden Kreatinin-Clearance und Proteinurie regelmäßig kontrolliert. Nach 24 Wochen wurden die Nieren explantiert und anhand von funktionellen und histomorphologischen Parametern untersucht.

Die Substanz FR167653 reduziert durch spezifische Hemmung der p38 MAP Kinase den Ischämie- und Reperfusionsschaden. Am effektivsten wirkt die Gabe der Substanz unmittelbar nach Reperfusion der Niere auf das aktivierte Endothel.

Im Modell der akuten Transplantatabstoßung an der Rattenniere führt die Behandlung mit FR167653 zu einer Verminderung der Immunogenität und damit zu einem protektiven Einfluss auf die akute Abstoßungsreaktion. Eine signifikante Veränderung der Fibrose- und Angiogenesemarker lässt sich nicht feststellen, was für eine weitestgehend p38 MAPK-unabhängige Initiierung der Graftarteriosklerose und Fibrosierung spricht.

Im Modell der chronischen Allograft-Nephropathie hat die frühzeitige einmalige Gabe von FR167653 über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen trotz Reduktion der Monozyten-/Makrophagen-Infiltration keinen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion. Möglicherweise spielt hier der fehlende Einfluss auf die Expression von Fibrogenese- und Angiogenese-Markern eine Rolle.

Die Gabe von FR167653 hat einen günstigen Einfluss auf den Ischämie-/Reperfusionsschaden und wirkt antiinflammatorisch im akuten allogenen Transplantationsmodell. Die chronische Transplantatabstoßung wird nicht verzögert. Offensichtlich spielen für deren Entwicklung andere Faktoren eine Rolle, die durch eine frühzeitige Inhibition der p38 MAP-Kinase nicht wirkungsvoll beeinflusst werden.