



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

Veränderung der CD46 vermittelten Kostimulation bei chronischer Niereninsuffizienz

Autor: Smaragdi Marinaki
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. J. van der Woude (†), Prof. Dr. B. Yard

Während unser Wissen über den Immundefekt bei Hämodialyse-Patienten grösstenteils auf Veränderungen der CD28- CD80/86 Kostimulation beruht, ist bisher sehr wenig über die CD46 mediierte Kostimulation der T-Zellen dieser Patienten bekannt. Da der Rezeptor CD46 u.a. durch seine Bindung an C3b/ C4b komplementregulatorische Funktion hat und da bei HD-Patienten während des Dialyseverfahrens chronische Komplementaktivierung stattfindet, untersuchten wir in dieser Arbeit:

1: ob die T-Zell Aktivierung bei niereninsuffizienten Patienten (n=27) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (n=8) aufgrund des „urämischen Status“ verändert ist und

2: ob es Unterschiede zwischen den drei Gruppen niereninsuffizienter Patienten – HD-Patienten (n=9), PD-Patienten (n=10) und prädialyse-Patienten (n=8) – untereinander gibt, die evt. durch das unterschiedliche Therapieverfahren zu erklären sind.

Lymphozyten dieser vier Gruppen wurden auf Unterschiede in den T-Zell Subpopulationen- insbesondere Aktivierungsmarker der T-Zellen-, sowie Proliferation und Produktion des regulatorischen Interleukins IL-10 nach unterschiedlichen Kostimulationsbedingungen untersucht. Weiter wurden IL-10 Promoter Genpolymorphismen über RT-PCR und CD46 splice Varianten über ARMS-PCR evaluiert.

Wir fanden in allen drei Gruppen „urämischer“ Patienten, unabhängig vom Status der Niereninsuffizienz und dem Therapieverfahren, eine signifikant erhöhte Prozentzahl von CD25+(IL-2R) Zellen in der naiven (CD45RA+) T-Zell Subpopulation (64% ± 21% vs. 23% ± 18%, p< 0,001).

T-Zellen von HD-Patienten proliferierten stärker und produzierten mehr IL-10 nach Kostimulation mit anti-CD46 als mit CD28. Dies war auch bei PD-Patienten der Fall, wenn auch weniger ausgeprägt. Im Gegenteil; bei gesunden Kontrollen und – weniger- bei prädialyse-Patienten, war die Kostimulation über CD28 stärker als über CD46.

Diese Unterschiede in der T-Zell Proliferation und in der IL-10 Produktion waren nicht durch unterschiedliche Verteilung der CD46 splice Varianten in den Gruppen zu erklären. Weiter waren sie auch nicht mit IL-10 Promoter Genpolymorphismen assoziiert, sondern scheinen am ehesten mit der chronischen Komplementaktivierung dieser Patienten und der Funktion des Rezeptors CD46 zusammenzuhängen.