

Agnes Trautmann
Dr. med.

Die Bedeutung des Chemokinrezeptor-1 Antagonisten BX 471 im neonatalen Tiermodell der obstruktiven Uropathie

Geboren am 26. Mai 1979 in Braunschweig
Examen am 14. Juni 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Von zentraler Bedeutung in der Pathogenese kongenitaler Harnwegsobstruktionen ist die frühzeitige tubulointerstitielle Infiltration der Niere mit Makrophagen, die zur Apoptose renaler Tubuluszellen, zu tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose beiträgt. CC-Chemokine, die bei Entzündungsreaktionen im Gewebe lokal freigesetzt werden, und ihre Rezeptoren, die von Leukozyten exprimiert werden, sind wesentlich an der Leukozytenrekrutierung in die Niere beteiligt. Im Falle einer inflammatorischen Reaktion werden Chemokine sowohl von Nierenzellen als auch von infiltrierenden Makrophagen sezerniert. Um die frühzeitige Einwanderung von Makrophagen zu verhindern, ist die Blockade von Chemokinrezeptoren auf Leukozyten eine geeignete Strategie. Dem CCR-1-Rezeptor kommt nach unilateraler Ureterligatur in der Adhäsion und Transmigration von Makrophagen in die Niere eine bedeutende Rolle zu, so dass in der vorliegenden Studie für die Blockade der Leukozytenrekrutierung der CCR-1-Chemokinrezeptor-Antagonist BX 471 gewählt wurde.

Der Effekt von BX 471 wurde an neonatalen Mäusen nach unilateraler Ureterobstruktion untersucht. Neugeborene Mäuse erhielten ab dem 2. Lebenstag täglich eine subkutane Injektion mit dem CCR-1-Antagonisten BX 471 bzw. die Kontrollgruppe mit der Vehikellösung. Zur Erstellung einer Medikamentenkinetik von BX 471 in neonatalen Mäusen wurden Plasmakonzentrationen von BX 471 zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Injektion bestimmt. Dabei zeigte sich, dass die gemessenen Plasmakonzentrationen im gewünschten therapeutischen Bereich lagen.

Im Anschluss an die erste BX 471-Injektion wurde in den neugeborenen Mäusen entweder eine unilaterale Ureterligatur (UUO) oder eine Schein-Operation (Sham)

durchgeführt. Nach fünf- bzw. zwölftägiger Behandlung wurden die Nieren entnommen und immunhistochemisch auf Leukozyteninfiltration – Makrophagen, T-Lymphozyten – und auf tubulointerstitielle Schädigung – Apoptose, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose – untersucht. Mittels quantitativer RT-PCR wurde außerdem die mRNA-Expression der CC-Chemokine CCL5/RANTES, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β und CCL2/MCP-1, der Chemokinrezeptoren CCR-1, CCR-2 und CCR-5, von TGF- β ₁ und Kollagen I α ₁ als Fibrose-Marker bestimmt.

Die Behandlung mit dem CCR-1-Antagonisten BX 471 (1.-12. postoperativer Tag) führte zu einer signifikanten Verminderung der Infiltration von Makrophagen um 47 % (5. Tag) bzw. 34 % (12. Tag) und von T-Lymphozyten um 56 % (5. Tag) bzw. 37 % (12. Tag). Die CCR-1-Blockade reduzierte signifikant die tubuläre Apoptose um 73 % (5. Tag) bzw. 33 % (12. Tag), die tubuläre Atrophie um 66 % (5. Tag) bzw. 32 % (12. Tag) und die interstitielle Fibrose um 38 % am 5. und 12. Tag in den UUO-Nieren im Vergleich zur Vehikel-Kontrolle. Parallel zur reduzierten Leukozyteninfiltration und tubulointerstitiellen Schädigung war unter der Behandlung mit BX 471 auch eine reduzierte Expression von TGF- β ₁ am 5. Tag und von Kollagen I α ₁ am 12. postoperativen Tag nachweisbar. Da die tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose Parameter für progrediente Nierenerkrankungen sind und mit der Nierenfunktion negativ korrelieren, ist die signifikante Verminderung der tubulointerstitiellen Schädigung durch Behandlung mit BX 471 ein vielversprechendes Ergebnis für die Therapie obstruktiver Uropathien. Als Folge der verminderten Leukozyteninfiltration in die Niere war auch die Genexpression der CC-Chemokine CCL5/RANTES, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β und ihrer Rezeptoren reduziert. Die hohe Expression der Chemokine durch residente Nierenzellen macht langfristig jedoch eine zusätzliche anti-inflammatorische Strategie erforderlich.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Behandlung mit dem CCR-1-Antagonisten BX 471 zu einer erfolgreichen Reduktion der Makrophageninfiltration und tubulointerstitiellen Schädigung im neonatalen Tiermodell der unilateralen Ureterligatur führt. Aufgrund dieser protektiven Eigenschaften könnte BX 471 ein neuer therapeutischer Baustein in der Behandlung obstruktiver Uropathien werden.