

Carl Ludwig Behnes  
Dr. med.

## **Die Beeinflussung der akuten Rejektion allogener Nierentransplantate der Ratte durch die Inhibition des Integrins $\alpha_v$ .**

Geboren am 18.11.1978 in Meppen  
Staatsexamen am 07.12.2006 an der Georg-August-Universität Göttingen

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. H.-J. Gröne

Frühere Studien haben gezeigt, dass die  $\alpha_v$ -Integrine eine große Rolle bei der Transmigration mononukleärer Zellen im Rahmen von Entzündungen einnehmen. Diese Transmigration und Infiltration ist ein wichtiger Bestandteil in der akuten Abstoßung transplantierte Organe.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass  $\alpha_v$ -Integrine in Verbindung mit Chemokinen in der akuten Transplantatabstoßung mitverantwortlich sind für die Adhäsion und Transmigration mononukleärer Zellen. Um dieses zu beweisen, wurde der nichtpeptiderge  $\alpha_v$ -Integrin-antagonist S247 eingesetzt.

Es wurden zwei verschiedene Modelle der allogenen Nierentransplantation der Ratte verwendet. Das Transplantationsmodell F344-Rattenniere auf Lewis-Ratte zeigt aufgrund einer Übereinstimmung des Major-Histocompatibility-Complex im Verlauf eine moderate akute Abstoßung. Das Transplantationsmodell BN-Rattenniere auf Lewis-Ratte verfügt über keine Major-Histocompatibility-Complex-Übereinstimmung und führt daher zu einer starken akuten Abstoßung, so dass zusätzlich ein Calcineurin-Inhibitor verabreicht wurde.

Es gelang der direkte immunhistochemische Nachweis des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrins mit einer vermehrten Expression des Integrins in den Tubulusepithelien und Endothelzellen peritubulärer Kapillaren der transplantierten Niere. Die histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen zeigten eine Verbesserung aller für die akute Abstoßung klassischen morphologischen Zeichen.

Durch den erstmaligen Einsatz der Intravitalmikroskopie an Nierentransplantaten der Ratte konnte ein positiver Effekt von S247 auf die funktionelle Kapillardichte, die red blood cell velocity und die Leukozyten-Endothel-Interaktion nachgewiesen werden.

Im Laminar flow führte der Einsatz von S247 zu einer Abnahme der Rollen und adhärenenten mononukleären Zellen. Das Rollen und die Adhärenz der mononukleären Zellen sind wichtige Voraussetzungen für die Transmigration und damit für die akute Abstoßung.

Zusammenfassend führt der Einsatz des nichtpeptidergen Integrinantagonisten S247 im allogenen Nierentransplantationsmodell der Ratte und im vitro Modell des Laminar flow zu einer Abnahme aller Zeichen der akuten Transplantatabstoßung. Somit ist das durch S247 inhibierte Integrin  $\alpha_v\beta_3$  an der akuten Abstoßung transplantierte Nieren in essentieller Weise beteiligt.