

Eva Larissa Kuntz

Dr. med.

Molekulargenetische Analyse terminal insuffizienter Nieren und assoziierter Läsionen

Geboren am 04.03.1983 in Karlsruhe

Staatsexamen am 01.12.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Molekulare Onkologie

Doktorvater: Prof. Dr. Gyula Kovacs

Viele Erkrankungen der Niere wie chronische Glomerulonephritis, Pyelonephritis und interstitielle Nephritis, aber auch Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie können eine andauernde Schädigung des Nierengewebes hervorrufen. Die gemeinsame Endstrecke dieser durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufenen Schädigung ist die chronische Niereninsuffizienz, die sich ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache als eigenständiges Krankheitsbild etabliert hat und sich durch eine progrediente Abnahme der Nierenfunktion und weitgehende Umbauvorgänge im Organ selbst auszeichnet. Das tubulointerstitielle Kompartiment unterliegt hierbei weitreichenden Veränderungen mit Verlust und Atrophie von Tubuli und ausgeprägter tubulointerstitieller Fibrose mit kapillärer Rarefizierung, vermindertem Blutfluss und Sauerstoffangebot. Die funktionelle Verschlechterung der Niere scheint besser mit dem Grad dieses tubulointerstitiellen als mit dem Grad des glomerulären Schadens zu korrelieren.

Die vorliegende Arbeit zeigt mittels Immunhistochemie eine von-Hippel-Lindau-unabhängige Überexpression von HIF-1 α (Hypoxia inducible factor) in ESKD-/ACKD-Nieren gegenüber „normalen“ Nieren. Die Expression von HIF-1 α in ESKD-/ACKD-Nieren konnte in den veränderten Tubuli, insbesondere in den „endokrinen“ Tubuli und „Super Tubuli“ (Tubuli mit erhöhter proliferativer Aktivität), lokalisiert werden. Während HIF-1 α in akuter renaler Ischämie ein protektiver Faktor zu sein scheint, könnte es in chronischer renaler Ischämie, wie sie in ESKD-Nieren anzutreffen ist, durch vermehrte Transkription verschiedener profibrotischer Gene die Fibrosierung vorantreiben. Somit könnte HIF-1 α an einem Teufelskreis, der durch Hypoxie über HIF-1 α zu verstärkter Fibrose mit kapillärer Rarefizierung und somit weiterer Hypoxie führt maßgeblich beteiligt sein und so zu einer

kontinuierlichen Verschlechterung der Nierenfunktion bei chronischen Nierenerkrankungen ungeachtet der Grunderkrankung beitragen. HIF-1 α könnte somit als potentiell therapeutisches Angriffsziel an Bedeutung gewinnen.

Mittels RT-PCR konnte die Überexpression von CXCL1, CXCL6, Hs. 307772 und DCBLD2 in ESKD-Nieren nachgewiesen werden. Acht weitere Gene verfehlten die statistische Sicherheit zum Teil nur knapp; mit einer größeren Anzahl ESKD-Gewebe könnte die Signifikanz wahrscheinlich bestätigt werden. Einige dieser Gene, wie IL6 oder Serpin B7, wurden schon mit Nierenerkrankungen in Verbindung gebracht, andere sind im Zusammenhang mit Tumorgenese und Zellproliferation bekannt. Inwieweit diese veränderte Genexpression durch die Veränderungen in ESKD-Nieren bedingt ist bzw. die Veränderungen in ESKD-Nieren die veränderte Genexpression bedingen, ist noch unklar. Diese veränderte Genexpression könnte jedoch für die erhöhte Inzidenz von Nierenzelltumoren bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mitverantwortlich sein.

Durch unbekannte Faktoren kommt es in ESKD-Nieren neben einer erhöhten Inzidenz auch zur Ausbildung „ungewöhnlicher“ Nierenzelltumore, d.h. Tumore, die histologisch nicht klar einer der bekannten Entitäten der Nierenzelltumore zugeordnet werden können. In der Literatur sind einige ungewöhnliche zum Teil den in dieser Arbeit als „Lochzelltumore“ bzw. „Kernreihentumore“ bezeichneten Tumoren ähnliche Tumore beschrieben, jedoch sind für diese keine genetischen Untersuchungen veröffentlicht. Andererseits sind genetisch nicht klassifizierbare Tumore in ESKD-Nieren beschrieben, diese aber histologisch in die bestehenden Entitäten eingeteilt. Da sich die Klassifikation der Nierenzelltumore aber sowohl nach Histologie als auch nach Genetik richtet, wurden in dieser Arbeit drei ungewöhnliche hier als „Lochzelltumore“ bzw. „Kernreihentumore“ umschriebene Tumore mittels Array CGH auf genetische Veränderungen hin untersucht. Alle drei untersuchten Tumore passten weder histologisch noch genetisch in eine der bestehenden Entitäten. Dies trifft nur auf 3-5% aller Nierentumore zu. Allerdings zeigten die beiden als „Kernreihentumore“ beschriebenen Tumore außer einer Deletion auf Yq11.222 keine gleichförmigen Veränderungen, für den „Lochzelltumor“ war keine Vergleichsmöglichkeit gegeben. Bei Verfügbarkeit sollten weitere Tumore der selben Phänotypen untersucht werden, um zu klären, ob es sich bei diesen Tumoren tatsächlich um eigene Entitäten handelt.

Gelegentlich wird für ESKD-/ACKD-Nieren auch der Begriff der „trans-stygian kidney“ verwendet als Anspielung auf ein „neues Leben“ dieser Nieren (und natürlich Patienten) jenseits des mystischen Flusses Styx, das ihnen durch Nierenersatztherapie bzw.

Transplantation ermöglicht wurde. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass diese „trans-stygian kidneys“ auch molekular ein „neues Leben“ mit charakteristischer Genexpression beginnen und gelegentlich atypische Tumore ausbilden. HIF-1 α konnte als möglicher Faktor in Fibrosierung und progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion identifiziert werden. Da immer mehr Menschen - auch durch die erhöhte Inzidenz von Zivilisationskrankheiten wie Diabetes mellitus - eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, früher oder später eine Nierenersatztherapie benötigen und vermehrt Tumore ausbilden, verdient dieses Gebiet weitere Forschung.