

Heidi Melanie Braun
Dr. sc. hum.

Untersuchungen zur pathophysiologischen Bedeutung von p16^{INK4a} im renalen Ischämie-Reperfu-sions- und Transplantationsmodell

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktormutter: Frau Prof. Dr. Anette Melk, Ph.D.

In dieser Dissertation wurde ein experimentelles Ischämie-Reperfu-sionsmodell in Mäusen, mit Wildtyp sowie p16^{INK4a}-Einzelknockouts und ein experimentellen Nierentransplantations-modell mit Wildtyp sowie p16^{INK4a}/p19^{ARF}-Doppel Knockout Mäusen benutzt.

Zusammenfassend können wir in der vorliegenden Arbeit sagen, dass es nach der Ischämie-Reperfusion oder Transplantation zu einem typischen, mehr oder weniger stark, ausgeprägten Gewebescha-den kommt.

In der frühen Phase nach der Ischämie-Reperfusion kommt zu deutlichen akuten Veränderungen im Sinne einer Tubulusnekrose, die sich zu den späteren Zeitpunkten verringern. Chronisch histologische Veränderungen, wie tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose, waren erst in späteren Phasen nach der Ischämie-Reperfusion in der Niere nachweisbar. In der frühen Phase der Untersuchung kam es durch die Ischämie-Reperfusion zur Zunahme der Proliferation in Tubuluszellen, welche im spätern Verlauf der Untersuchung wieder abnahmen.

Die Expression von p21^{CIP} steigt nach Ischämie-Reperfusion signifikant im Vergleich zu nicht operierten Mäusen an und nimmt nur geringfügig im Verlauf ab.

Auch die Expression von Telomerase wird signifikant induziert und bleibt im Wesentlichen unverändert für den gesamten Beobachtungszeitraum.

Durch die eingesetzte Ischämie-Reperfusion kommt es zu einer Induktion der p16^{INK4a} Expression.

Vergleicht man die p16^{INK4a} Einzel-Knockout Mäuse und mit dem Wildtyp, zeigen sich im Verlauf des induzierten akuten Schadens keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allerdings kommt es zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich der nachweisbaren

chronischen histologischen Veränderungen. KO-Mäuse haben weniger tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose.

Ebenfalls zeigen tubuläre Zellen von KO-Mäusen eine signifikant höhere Proliferationsrate nach Ischämie-Reperfusion.

Aufgrund verschiedener klinischer Beobachtungen und Vorarbeiten der Arbeitsgruppe wurden die Untersuchung mit Wildtyp sowie $p16^{INK4a}$ -Einzelknockouts von alten Mäusen angeschlossen.

Der akute Schaden in der Gruppe der alten Mäuse unterscheidet sich nicht zwischen KO- und WT-Mäusen. Vergleicht man WT-Mäuse mit der KO-Gruppe so entdeckt man auch in der Gruppe der alten Tiere signifikant mehr histologische Unterschiede bei den chronisch tubulären Veränderungen. Bei alten Tieren setzte die Proliferationskapazität später ein als bei den jungen Mäusen. Auch hier war die Proliferation in KO-Mäusen signifikant höher als in WT-Tieren.

Im experimentellen Nierentransplantationsmodell zeigte sich bei den Empfängern, die eine Niere von einem KO-Spendertier erhielten ein signifikant besseres Überleben als solche, die ein WT-Transplantat bekamen.

Überdies hinaus zeigte sich bereits vor der Transplantation eine signifikant höhere Proliferationsrate bei den KO-Mäusen. Durch die Transplantation hervorgerufener Stress bewirkte einen Anstieg der Proliferation in KO- wie auch in WT-Nieren, der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen bleibt jedoch bestehen. Die Daten zu den nachweisbaren chronisch-histologischen Veränderungen zeigten bei den KO-Nieren eine signifikant weniger interstitielle Fibrose.

Bei den Seneszenz-assoziierten Markern, wie Telomerase und $p21^{CIP}$, stieg die Expression nach der Transplantation an. Es bestand jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Durch die vorgelegte Arbeit konnte gezeigt werden, dass Stressfaktoren, wie die Ischämie-Reperfusion oder Transplantation, die $p16^{INK4a}$ Expression beschleunigen.

Die $p16^{INK4a}$ Expression führt zu vermehrter tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose und trägt dadurch zum Parenchym-Verlust bei.

Zusammen mit den Daten aus dem hier dargestellten Modellen und unter Verwendung der $p16^{INK4a}$ und der $p16^{INK4a}/p19^{ARF}$ KO-Tieren legen die Ergebnisse die Schlussfolgerung nahe, dass es aufgrund einer erhöhten $p16^{INK4a}$ Expression nach Ischämie-Reperfusion oder

Transplantation in WT-Nieren zu einem irreversiblen Replikationsarrest und dadurch zu einer verminderten Regenerationsfähigkeit kommt.

Ist p16^{INK4a} funktionslos, kann Regeneration im Transplantat stattfinden und ein höherer Prozentsatz von Tieren überleben.