

Stefan Rübenacker

Dr.med.

Expression von Aquaporinen und dem epithelialen Natriumkanal bei immunisierten Patienten mit akuter Nierentransplantatverschlechterung

Fach/Einrichtung: Nephrologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Morath

Klinische Nachbeobachtungen nierentransplantierte Patienten zeigen oft stabile Transplantatfunktionen trotz gravierender histopathologischer Abstoßungszeichen oder Transplantatversagen trotz relativ blander histopathologischer Befunde.

In Rattenmodellen konnte gezeigt werden, dass Aquaporine und Ionenkanäle abstoßungsbedingt, medikamententoxisch und bedingt durch Schädigungen während der Transplantation zum Beispiel durch Ischämie-/Reperfusionsschäden reguliert werden.

Vor diesem Hintergrund entstand die Hypothese dieser Arbeit, dass die Regulation von Aquaporinen (AQP) und Ionenkanälen eine Erklärung für obige Beobachtungen liefern kann.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Regulation der AQP 1 und 2 und des Natriumkanals ENaC in 33 hochimmunisierten, allogenen nierentransplantierten Patienten, die durch ein spezielles Protokoll, das im Wesentlichen aus der präoperativen Gabe von Rituximab und mehreren Plasmapheresen besteht, behandelt wurden. Anhand von 93 Nierenbiopsaten, die aufgrund einer Transplantatverschlechterung oder nach Protokoll bei stabiler Transplantatfunktion (Tag 7 und 90 nach Transplantation) gewonnen wurden, wurde die Expression der

genannten Proteine mit der Expression in Normalgewebe aus Tumornephrektomienieren und unmittelbar nach Transplantation gewonnenem Gewebe verglichen. Klinische Daten zur Diurese und glomerulären Filtrationsrate, die Expression der untersuchten Proteine, die histologischen Befunde und die Nierentransplantatverschlechterung wurden korreliert.

Die Arbeit bestätigt die schon im Vorfeld aus Tierversuchen bekannte, ischämiebedingte Herunterregulation von AQP 1 und die Herunterregulation der untersuchten Proteine aufgrund von Langzeitschäden durch Calcineurininhibitoren. Jedoch wurde in der vorliegenden Arbeit auch beobachtet, dass AQP 2 und ENaC nicht abstoßungsbedingt reguliert werden, wie zuvor von Edemir et al. aufgrund von Experimenten an Ratten postuliert, sondern lediglich in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.

Die Regulation der Aquaporine und Ionenkanäle stellt somit entgegen unserer initialen Hypothese keine Erklärung für die deutliche Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion und Diurese dar, die in diesem Hochrisikokollektiv bei z.T. nur wenig ausgeprägten Abstoßungszeichen beobachtet wurden. Wie aus früheren Arbeiten bekannt, ist die Regulation dieser Moleküle verschiedenen anderen Einflüssen unterworfen.