

Anne-Sophie Nick

Dr. med.

Prognostische Relevanz von zellulären Infiltraten und Regulatoren des Komplementsystems in Biopsien von hochimmunisierten und AB0-inkompatiblen nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu einer gematchten Kontrollkohorte

Promotionsfach: Nephrologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Morath

Seit der in den achtziger Jahren beginnenden Ära der modernen Immunsuppression hat sich die Nierentransplantation als Standardverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz etabliert. Während zunächst chirurgische Probleme und akute Abstoßungsprozesse dominierten, stellen sich nun chronische Abstoßungsprozesse als limitierender Erfolgsfaktor in der Langzeitprognose dar. Akkommodationsvorgänge bei Anti-A- und Anti-B-Kontakt sind bereits eine molekulargenetisch nachweisbare Tatsache, die zu guten Transplantatüberlebensdaten bei AB0-Inkompatibilität führen. Dahingegen erwies sich das Vorhandensein von humanem Leukozyten-Antigen (HLA) bei hochimmunisierten Patienten als prognostisch ungünstig: Donorspezifische Antikörper (DSA) gingen bislang mit vermehrten Abstoßungsraten und schlechteren Langzeitüberlebensdaten einher. Die *de novo* DSA-Bildung wurde jedoch auch mit Fällen ohne histopathologische Veränderung und mit stabiler Nierenfunktion beschrieben.

Bislang waren Alloantikörper einer der wichtigsten Biomarker in der Abstoßungsdiagnostik. Ziel dieser Arbeit war die immunhistochemische Identifikation weiterer Biomarker, die sich ebenso wie die DSA negativ auf die Abstoßungsrate und das Transplantatüberleben auswirken oder einen möglichen Akkommodationsvorgang vorhersagen. Dazu wurden die Protokoll- und Indikationstransplantatbiopsien eines Patientenkollektivs aus 44 Standardrisiko- und 76 Hochrisiko-Patienten (bestehend aus 16 AB0-inkompatiblen und 44 hochimmunisierten Patienten) auf mögliche Biomarker untersucht. Hierbei wurden Hauptbestandteile eines Zellinfiltrats (CD68-positive Makrophagen, CD19-positive B-Zellen und FOXP3-positive T-Zellen), die Komplementinhibitoren CD59 und CD55 sowie das Zytokin TGFβ1 als prognostisch wirksam vermutet, da sie sich bereits in Studien als funktionell relevant erwiesen hatten. Die Markierung der Zellen und Faktoren erfolgte mittels Immunhistochemie in indirekter Färbetechnik. In der statistischen Auswertung wurden inter- und intrasubjektive Analyseansätze genutzt, durch die ein Vergleich zwischen den Biopsien der Patienten und innerhalb des Verlaufs eines Patienten gewährleistet werden sollte. Es wurde zwischen einer histopathologischen Analyse sowie einer klinischen Analyse unterschieden.

Durch diese Arbeit konnte ein erstmaliges Modell der CD68-Expression als prädiktiver Biomarker bei Standardrisiko- sowie Hochrisiko-Patienten erstellt werden. Im ersten Monat nach Transplantation war die CD68-Expression nach postmortalen Organspende und bei verzögerter Transplantatfunktionsaufnahme verstärkt nachweisbar und erwies sich in der Standardrisiko-Gruppe als unabhängiger negativer prognostischer Faktor auf das Tod zensierte Transplantatüberleben. Weiterhin korrelierten Infiltrationen CD68-positiver Zellen bei Hochrisiko-Patienten negativ mit der Nierenfunktion nach einem, nach zwei und nach drei Jahren. CD68-

Positivität erwies sich ferner als unabhängiger prognostischer Faktor auf die Entstehung einer Antikörper-vermittelten Abstoßung (*antibody-mediated-rejection*, ABMR). Somit ist die Makrophagen-Infiltration im frühen sowie späten Verlauf als diagnostisch relevant zu werten. Eine weitere immunphänotypische Differenzierung in M1- und M2-Makrophagensubtypen könnte das funktionelle Verständnis mit langfristig pharmakologischem Nutzen steigern.

Die CD59-Expression in den peritubulären Kapillaren der Niere erwies sich in der Spätphase nach Transplantation bei Hochrisiko-Patienten als positiver prädiktiver Einflussfaktor auf das Tod zensierte Transplantatüberleben und korrelierte in dieser Zeitphase positiv mit der Nierenfunktion nach einem, nach zwei sowie nach drei Jahren. Es bestand CD59-*ptc*-Positivität bei ABMR-Fällen, jedoch mit signifikanter Herunterregulierung im Vorfeld. Eine bei Borderline-Fällen signifikant stärkere CD59-Expression in Tubuli und Glomeruli im Vergleich zu Nicht-Abstoßungsfällen spricht für eine mögliche latente Komplementinhibition, welche die Entstehung einer akuten humoralen Abstoßung hemmen könnte. Somit bietet diese Arbeit ein klinisch und histopathologisch konsistentes Akkommodationsmodell der protektiven CD59-Markereexpression bei Hochrisiko-Patienten. Molekulargenetische Hintergründe sowie die Rolle der DSA in der CD59-Aktivierung wären als Thema weiterer Arbeiten zu erwägen.

Dahingegen ergaben sich für den Komplementinhibitor CD55 sowie der Doppelfärbung mit FOXP3 und TGF β 1 keine Erkenntnisse bezüglich der Transplantatfunktion und -prognose. Insgesamt erwiesen sich CD19-positive B-Zellen in der HR-Gruppe als möglicher negativer Einflussfaktor auf die Nierenfunktion in der Spätphase nach Transplantation.

Somit wurden in dieser klinisch-pathologischen Studie mit CD68 und CD59 zwei potentielle Biomarker identifiziert, welche zur Primär- sowie Sekundärprävention von Nierentransplantat-Abstoßungen genutzt werden könnten.