

## 5 Zusammenfassung

Glomerulonephritiden gehören zu den häufigsten Ursachen des terminalen Nierenversagens. Wie auch andere chronische Nierenerkrankungen sind Glomerulonephritiden durch einen progressiven Funktionsverlust bis hin zum vollständigen Organversagen gekennzeichnet. Morphologisch findet sich relativ uniform bei den meisten chronischen Nierenleiden als Zeichen der Inflammation neben einer zunehmenden Fibrosierung von Glomeruli und Tubulointerstitium auch eine oft als unspezifisch eingeschätzte Infiltration des Nierengewebes durch Makrophagen und Lymphozyten. Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle von Lymphozyten bei der Pathogenese und Progression akuter und chronischer renaler Matrixexpansion weiter zu charakterisieren.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden die Effekte des neuen selektiven Lymphozyteninhibitors FTY720 auf den Verlauf der akuten und chronischen Anti-Thy1-induzierten renalen Matrixexpansion am Tiermodell der Ratte untersucht. Hierbei wurden die Proteinexpression der Fibroseparameter TGF- $\beta$ 1, Fibronectin, PAI-1 und die histogische renale Matrixexpansion 7 Tage nach Induktion der akuten Anti-Thy1-Glomerulonephritis (Protokoll 2), sowie 20 Wochen nach Induktion der chronischen Anti-Thy1-Glomerulosklerose (Protokoll 3) untersucht. Des Weiteren wurden Parameter der Mesangialzelllyse und glomerulären induzierbaren NO-Produktion nach einer fünftägigen Vorbehandlung mit FTY720 24 Stunden nach Induktion der akuten Anti-Thy1-Glomerulonephritis untersucht (Protokoll 1). Als Kontrollen dienten jeweils gesunde und unbehandelte nephritische Tiere und bei den chronischen Versuchen gesunde Tiere mit einer bzw. zwei Nieren.

Die Gabe von FTY720 bewirkte in den drei Protokollen eine hochsignifikante und hochspezifische Reduktion der Lymphozytenzahl und damit auch der Leukozytenzahl im peripheren Blut.

In **Protokoll 1 (Schädigungsphase der akuten Anti-Thy1-Glomerulonephritis, 1 Tag nach Induktion)** konnte gezeigt werden, dass die FTY720-vermittelte Lymphozyteninhibition keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Mesangialzelllyse nach kurzzeitig NO-vermittelter Nierenschädigung bei akuter Anti-Thy1-Glomerulonephritis hatte. Die Proteinurie wurde dennoch durch FTY720-Vorbehandlung gemindert.

In **Protokoll 2 (Matrixexpansionsphase der akuten Anti-Thy1-Glomerulonephritis, 7 Tage nach Induktion)** bewirkte die FTY720-vermittelte Lymphozyteninhibition auf die Phase der nachfolgenden Matrixexpansion bei akuter Anti-Thy1-Glomerulonephritis eine deutliche

Reduktion der histologischen Marker renaler Matrixakkumulation und der Proteinexpression der Fibroseparameter TGF- $\beta$ 1, Fibronectin und PAI-1. Dies führte auch zu einer signifikanten Reduktion der Proteinurie.

Die Ergebnisse in **Protokoll 3 (Progressionsphase der chronischen Anti-Thy1-Glomerulosklerose, 20 Wochen nach Induktion)** zeigten, dass die FTY720-vermittelte Lymphozyteninhibition mit einer deutlichen Reduktion der Nierenfibrose sowohl auf histologischer Ebene als auch auf Proteinexpressionsebene von TGF- $\beta$ 1, Fibronectin und PAI-1 einhergeht. In der gesonderten Betrachtung von Tubulointerstitium und Glomeruli waren die antifibrotischen Effekte von FTY720 im Tubulointerstitium vermutlich deshalb stärker ausgeprägt, weil die medikamentöse Intervention erst 7 Tage nach Induktion der Erkrankung begonnen wurde, also zu einem Zeitpunkt, an dem glomeruläre Schädigungsphase und glomeruläre Matrixexpansionsphase nahezu vollständig abgelaufen waren. Die Verminderung der Krankheitsprogression durch FTY720 ging mit einer reduzierten Proteinurie und gebesserten Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff) einher. In Protokoll 3 konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die hochspezifische Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut mit einer äquivalenten Reduktion der Lymphozytenzahl im Nierengewebe einhergeht.

Allen drei Versuchsprotokollen war die Unabhängigkeit des Modells von Blutdruck und Herzfrequenz gemein.

In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass die FTY720-vermittelte Lymphozyteninhibition zu einer Reduktion der glomerulären Matrixexpansion bei akuter Anti-Thy1-Glomerulonephritis und zu einer Verminderung der Progression der chronischen Anti-Thy1-Glomerulosklerose in Richtung tubulointerstitielle Fibrose und Niereninsuffizienz führt. Da sich bei einer Vielzahl von primär nicht immun-vermittelten chronischen Nierenerkrankungen, aber interessanterweise auch bei chronisch-fortschreitenden Erkrankungen anderer Organsysteme eine Infiltration durch Lymphozyten findet, kann ein therapeutisches Potential von FTY720 auch bei diesen Erkrankungen vermutet werden.