

Kombinierte Immunsuppression aus Niedrigdosis-Sirolimus+CsA und rPSGL-Ig verhindert Spender-Hirntod-assozierte Frñhschäden und chronische Abstoßung nach allogener Nierentransplantation



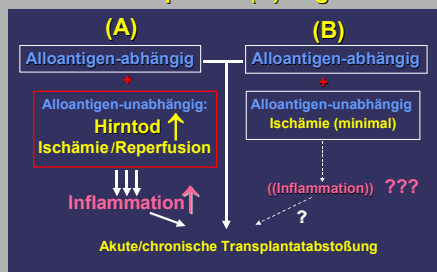
M. Gasser^{1,3}, A. M. Waaga-Gasser^{2,3}, J.E. Kist-van Holthe², S.M. Lenhard³, A. Trumppheller³, D. Meyer³, A. Thiede³, N.L. Tilney¹

¹Dept. of Surgery, Surgical Research Lab. und ²Renal Division, Lab. of Immunogenetics and Transplantation, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ³Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik, Würzburg

1. Einleitung

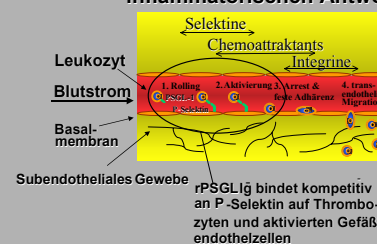
- Die chronische Transplantatabstoßung stellt ein großes Problem nach klinischer Nierentransplantation dar
- Spender-Hirntod führt als Risikofaktor zu inflammatorischen Prozessen mit hoch-regulierter Zytokin-Genexpression in peripheren Organen des Spenders vor Organentnahme
- Ziel ist es, die Organqualität bei der Leichen-nierenspende durch Reduzierung der bereits im Spender auftretenden und durch Ischämie/Reperfusion gesteigerten unspezifischen Organschädigung zu verbessern

Unterschiede bei Spender-Hirntod- (A) vs. Lebendspende- (B) OrganTx

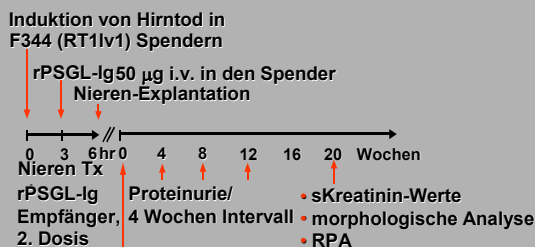


2. Ziel

- Ziel der Studie war es, den inhibierenden Effekt von rekombinantem P-Selektin Glykoprotein Ligand (rPSGL-Ig) auf die initiale Endothelzell-Adhäsion mononukleärer Zellen und damit die inflammatorische Antwort sowie den Einfluß auf die chronische Transplantat (Tx)-abstoßung in Verbindung mit niedrig dosierter Kombination aus Sirolimus (SRL) und Ciclosporin (CsA) nach Nierentransplantation (NTx) aus hirntoten Spendern zu untersuchen



3. Material, Methoden und Ergebnisse



Lebendspende/Spender-Hirntod-Organ Tx – Behandlungsgruppen

Gruppe (n=8-12/Gp)	Spender	Therapie
1	syn Kontrolle	LD keine
2	allo Kontrolle	LD SRL 0,4mg/Kg/21 T
3	allo Kontrolle	LD SRL 0,4mg/Kg/2 + CsA1mg/Kg/10 T
4	allo Kontrolle	LD SRL 0,1mg/Kg/21 T + CsA 1mg/Kg/10 T
5	allo Kontrolle	LD SRL 0,4 mg/Kg/T 4-13 + CsA 1 mg/Kg/10 T
6	allo Kontrolle	BD SRL 0,2mg/Kg/10 T
7	allo Behandlung	BD SRL 0,2mg/Kg/10 T + rPSGL-Ig
8	allo Kontrolle	BD SRL 0,4mg/Kg/21 T
9	allo Behandlung	BD SRL 0,4mg/Kg/21 T + rPSGL-Ig
10	allo Kontrolle	BD SRL 0,4 mg/Kg/21 T + CsA 1 mg/Kg/10 T
11	allo Behandlung	BD SRL 0,4 mg/Kg/21 T + CsA 1 mg/Kg/10 T + rPSGL-Ig
12	allo Behandlung	BD SRL 0,4 mg/Kg/T 4-13 + CsA 1 mg/Kg/10 T + rPSGL-Ig

Syn, syngene; allo, allogene; LD, Lebendspende; BD, Spender-Hirntod

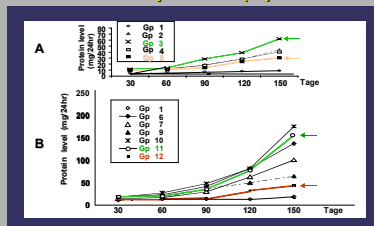
Lebendspender/Spender-Hirntod – OrganTx – Histologie - 150 Tage nach Tx

- | Gruppe | Histologie |
|--------|--|
| 1 | minimale Veränderungen (<10%) |
| 2 | - |
| 3 | dichte mononukleäre Zellinfiltrate, vereinzelt Tubuluszell-Schaden, moderate Glomerulosklerose (GS) |
| 4 | fokale Zell-Infiltrate, keine interstitielle Fibrose oder tubuläre Atrophie |
| 5 | Nur fokale Zell-Infiltrate, besser als (4) |
| 6 | dichte Zellinfiltrate, Tubuluszellatrophie, schwere GS |
| 7 | signifikant bessere Ergebnisse vgl. mit (6) |
| 8 | schwere morpholog. Veränderungen mit fortgeschrittener GS und diffusem Zellinfiltrat |
| 9 | bessere Ergebnisse im Vergleich zu (8) |
| 10 | Endstadium chronischer Abstoßung |
| 11 | nicht signifikant veränderte Infiltrate vergleichbar mit (10) mit insgesamt Zeichen schwerer chronischer Abstoßung |
| 12 | geringe Zunahme der glomerulären Matrix, glomeruläre Hypertrophie, keine interstitielle Fibrose |

4. Zusammenfassung

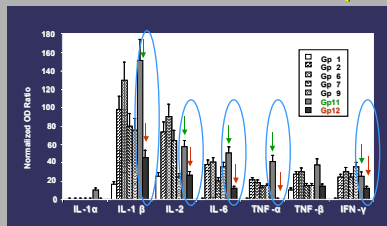
- Deutlich reduzierte Dosis von Sirolimus zeigt einen synergistischen Effekt in Kombination mit CsA plus additivem rPSGL-Ig nach Hirntod-Spender-Nierentransplantation. Transplantate vergleichbar wie syngene Kontrollen
- rPSGL-Ig inhibiert Spender-Hirntod-assozierte frühe unspezifische inflammatorische Prozesse und kann damit helfen, die Organqualität zu einem vergleichbaren Status wie bei Lebendspendern zu verbessern

Proteinurie-Werte nach Lebend- (A) und Hirntod Spender (B) -NierenTx



- Lebendspende-Nieren aus Empfängern mit kombiniertem Hochdosis-SRL+CsA (Gp 3) entwickelten eine signifikant erhöhte Proteinurie (vgl. mit Gp 5), deutlich erhöht bei Hirntod-Spender-Nieren (Gp 11)
- Beste Ergebnisse in Gp 12 Tieren

Zytokin-Genexpression im Nierentransplantat RNAse protection assay (A)



- Hochregulierte Genexpression lymphozytärer und Makrophagen-assoziierter Faktoren in Nieren mit chronischer Abstoßung (Gp 6-11). Gp 12 Nieren (rote Markierung) waren nicht signifikant verändert
- Genexpressionsmuster repräsentativer Zellprodukte vergleichbar wie im RNAse Protection Assay
- Hohe Expression in Transplantaten mit schwerer chronischer Abstoßung (Gp 11)
- Transplantate aus Gp 12 Tieren vergleichbar mit syngener Kontrolle

Real Time PCR (B)

