



# Bericht aus der AG Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie

Erfreulicherweise konnten die beiden Sitzungsleiter R. M. Bohle (Homburg) und J. U. Becker (Köln) in diesem Jahr wieder erheblich mehr Teilnehmer begrüßen. Im Vorjahr hatte das damalige Unwetter doch zu viele Reisepläne vereitelt. Noch mehr Grund zur Freude gab der hohe Anteil an jungen Wissenschaftlern und angehenden Pathologen, die sowohl mit Ihren Vorträgen als auch mit Diskussionsbeiträgen die Sitzung sehr bereicherten.

Leider musste krankheitsbedingt der erste Vortrag zum Thema einer eisenabhängigen Form des nicht-apoptischen programmierten Zelltodes, der Ferroptose, bei renalen Tubulusepithelzellen durch Endocannabinoide entfallen. Dies war besonders schade, weil es sich dabei um ein sehr aktuelles Thema handelt. Insbesondere aus den USA wurden im letzten Jahr vermehrt Fälle mit akutem Nierenversagen nach Einnahme von synthetischen Cannabinoiden als Partydroge beobachtet. Die Mitglieder der AG wünschen Frau M. Schlosser (Köln) eine baldige Genesung und hoffen, dass Sie Ihre Daten auf einer der nächsten Sitzungen präsentieren kann.

Der nächste Vortrag von S. Djudjaj aus der Arbeitsgruppe von P. Boor (Aachen) beleuchtete die Rolle des „macrophage migration inhibitory factor“ (MIF), seines Rezeptors CD74 und dessen Korezeptors CD44 bei Glomerulonephritiden, speziell auch bei extrakapillär proliferativen Formen. MIF wird physiologisch in geringer Menge von Podozyten, Parietalzellen und Mesangialzellen exprimiert, CD74 von Podozyten. Die Expression konnte in vitro bei Podozyten durch die Stressoren Adriamycin und auch durch nephrotoxisches Serum stimuliert werden. Zudem wurden durch MIF Mesangialzellen und Parietalzellen zur Proliferation angeregt – aus letzteren können die als Aktivitätsmarker gefürchteten Kapselproliferate entstehen. Bei Glomerulonephritis wurden sowohl MIF, als auch CD74 und CD44 insbesondere in Parietalzellen überexprimiert. Hierzu passen auch Ihre Befunde, dass in homozygoten MIF-Knockoutmäusen bei „nephrotoxischem Serum nephritis“ (NTS) die Nierenfunktion besser, hingegen die Mesangialzellproliferation und die Bildung von Kapselproliferaten gehemmt waren. Diese sehr interessanten Ergebnisse wurden mittlerweile zur Publikation angenommen (*Journal of the American Society of Nephrology*, im Druck).

Auch der darauf folgende Vortrag aus Köln beschäftigte sich mit der Entstehung von Kapselproliferaten. J.U. Becker stellte zunächst Daten aus mikrodisszierten Parietalzellen und daraus abgeleiteten frischen Kapselproliferaten vor. Nach Auswertung von qRT-PCR-Arrays und bestätigenden Einzel-PCR konnte er zeigen, dass die beiden miRNA miR-21-5p und miR-708-5p in Kapselproliferaten verglichen mit Parietalzellen überexprimiert waren. Für beide miRNA konnte seine Arbeitsgruppe in vitro einen positiven Einfluss auf die Migration und Proliferation von humanen Parietalzellen belegen. Zumindest für die Proliferation könnte dieser Effekt der beiden miRNA durch die Suppression des klassischen Tumorsuppressors „Phosphatase und Tensin Homolog“ (PTEN) entstehen.

Chronischen Nierenerkrankungen und speziell den Mechanismen der Nierenfibrose galt der nächste Vortrag. E.M. Buhl (Aachen) stellte ihre Ergebnisse zum „platelet-derived growth factor D“ (PDGF-D) vor. PDGF-D und sein Re-

zeptor PDGFR- $\beta$  nahmen sowohl beim Menschen als auch in der Maus in fibrosierten Nieren zu. Durch Doppelfärbungen mit „ $\alpha$ -smooth muscle actin“ ( $\alpha$ -SMA) konnte Sie belegen, dass PDGF-D in den Schlüsselzellen der Vernarbung, den Myofibroblasten exprimiert wird. Weitere Mehrfachfärbungen mit Tubulussegmentmarkern zeigten eindrucksvoll, wie in vernarbten Nephronen PDGF-D nicht mehr nur in Sammelrohren, sondern zudem in weiter proximal gelegenen Tubulusabschnitten neu exprimiert wird. Damit würde sich die PDGF-D/PDGFR- $\beta$ -Achse als Ziel einer antifibrotischen Therapie anbieten. Dies wurde in zwei Modellen tubulointerstieller Vernarbung, der unilateralen Ureterobstruktion (UUO) und dem chronischen Ischämie-/Reperusionsmodell an homozygoten PDGF-D-Knockout-Mäusen weiter untersucht. In beiden Modellen konnten eine verminderte Fibrose der Nierenrinde, eine verringerte Expression von Kollagen Typ I und III, PDGF-B und PDGFR- $\beta$  gezeigt werden. Hingegen wurden durch eine künstliche Überexpression von PDGF-D in der Leber von Mäusen diese Parameter ungünstig beeinflusst. Weil PDGF-D in gesunden Nieren sowohl für die Entwicklung, als auch für die Homöostase entbehrlich zu sein schien, scheint hiermit tatsächlich ein vielversprechendes Ziel für antifibrotische Therapien entdeckt worden zu sein. Auch diese Arbeit wurde mittlerweile zur Publikation angenommen (*Journal of the American Society of Nephrology*, im Druck).

Mit methodischen Aspekten bei der Auswertung von Tiermodellen zur Nierenfibrose beschäftigte sich der nächste Vortrag, der wieder von der Gruppe um P. Boor (Aachen) gehalten wurde. J. Eh-

ling trug Daten zur In-vivo-Mikrocomputertomographie ( $\mu$ CT) nach Kontrastmittelgabe zur Darstellung der renalen Gefäßlichtungen vor. Mit dieser Methode wurden zwei der bereits oben genannten Modelle (UUO und chronische Ischämie/Reperfusion) sowie eine Mausmodell der Alport-Glomerulopathie untersucht. Zusammengefasst konnte in allen drei Modellen gezeigt werden, dass schon vor der Fibrose eine Verringerung des Blutflusses stattfindet. Dies könnte darauf hindeuten, dass möglicherweise Endothelschäden ganz am Anfang der Nierenvernarbung stehen. Auch dieser Vortrag wurde von den Teilnehmern der Sitzung lebhaft diskutiert und wir dürfen uns auf weitere Erkenntnisse freuen, die mit dieser eleganten Methode gewonnen werden können.

Der letzte Vortrag drehte sich um eine aktuelle Frage zur prädiktiven Pathologie bei der Therapie von glomerulären Minimalläsionen (Minimal-change-Glomerulopathie, MCG) und der primären fokalen und segmentalen Glomerulosklerose (pFSGS) mit dem gegen CD80 gerichteten Abatacept. Abatacept ist für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. In einem vor Kurzem veröffentlichten Aufsatz einer Arbeitsgruppe aus Boston [1] wurde suggeriert, dass Patienten mit MCG bzw. pFSGS bei immunhistologischer CD80-Positivität der Podozyten durch Abatacept-Gabe in Remission gebracht werden können. Diese Ergebnisse und die Nachweismethode von CD80 mittels Immunfluoreszenz aus dem Bostoner Originalaufsatz wurden vielerorts angezweifelt. Die Kölner Arbeitsgruppe hat die Nachweismethodik von CD80 auf Podozyten bzw. in Glomeruli an zwei kleinen Kollektiven mit MCG und pFSGS sowie Kontrollnieren mit Immunhistochemie und qRT-PCR an mikrodissezierten Glomeruli untersucht. Ihren Ergebnissen zufolge ist es möglich, CD80 am Paraffinmaterial immunhistochemisch nachzuweisen, wie die positiven internen Kontrollen mononukleärer Zellen und auch ein einziger pFSGS-Fall mit positiven Podozyten zeigten. Offenbar wird CD80 auf den in der Originalarbeit vorgeschlagenen Zielzellen der Abatacept-Therapie aber nur sehr selten und wenn überhaupt in extrem geringer mRNA-Menge exprimiert. Diese Ergebnisse stellen die Hypo-

thesen der Bostoner Originalarbeit stark in Frage. Selbst wenn Abatacept bei beiden Erkrankungen effektiv sein sollte, scheint die Zielzelle eher nicht der Podozyt zu sein. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind als Manuskript eingereicht. Eine abschließende Bewertung dieses Verfahrens der prädiktiven Nephropathologie und der daraus abgeleiteten Abatacept-Therapie muss aber in prospektiven randomisierten Studien erfolgen.

In der anschließenden ordentlichen Mitgliederversammlung wurden vor den obligatorischen Wahlen die folgenden Themen behandelt:

1. Zum Stand der Vorbereitungen für das IAP-Meeting in Köln 2016 berichtet R. M. Bohle über die Aktivitäten der kardiovaskulären Pathologie, die nach Plan verlaufen. Gleiches konnte J. U. Becker von den Aktivitäten zur Nierenpathologie bei diesem Treffen berichten. Die notwendigen Abstimmungen mit der „Renal Pathology Society“ (RPS) sind getroffen. K. Amann (Erlangen) und J.U. Becker sind zu den Programmgestaltern für die nierenpathologischen Sitzungen bestimmt worden und werden dieser Aufgabe in enger Abstimmung mit der AG, der „European Society of Pathology“, der RPS und anderen Institutionen nachkommen.
2. Zum Stand der Website der AG ist zu berichten, dass bisher die Inhalte zum Thema Lungentransplantate und Nieren vorliegen. Sobald die übrigen Inhalte (Herz, Gefäße, Lebertransplantate) zumindest rudimentär vorliegen, werden diese an die Geschäftsstelle der DGP weitergeleitet, um formatiert auf die Server geladen zu werden.
3. Ferner stellte J.U. Becker eine Initiative zur Werbung von neuen Mitgliedern und zur Konsolidierung der Daten von Altmitgliedern der AG vor. Durch die Geschäftsstelle der DGP soll eine Online-Umfrage zu möglichen On- und Offline-Aktivitäten der AG und zur Neuwerbung von AG-Mitgliedern verteilt werden. Später sollen diese Aktivitäten auch auf Mitglieder anderer möglicherweise interessierter Gesellschaften zur Anwerbung von neuen Mitgliedern ausgedehnt werden.

4. Unter dem Stichpunkt „Verschiedenes“ wurde ein Vorschlag von J.U. Becker diskutiert, der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) für Ihre Jahrestagungen eine von Mitgliedern der AG gestaltete, ca. 2-stündige Sitzung mit dem Titel „Update Transplantationspathologie Herz, Lunge, Leber, Niere“ anzubieten. Sollte diese Sitzung bei der Jahrestagung der DTG im Jahre 2016 in Essen erfolgreich sein, könnte sie möglicherweise zur festen Einrichtung werden und die Verbindungen zwischen der AG und der DTG festigen.

In den abschließenden Wahlen wurden R.M. Bohle zum Vorsitzenden und J.U. Becker zum stellvertretenden Vorsitzenden ernannt. Außerdem wurde P. Boor in den Beirat der AG aufgenommen.

---

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. J.U. Becker**  
Institut für Pathologie,  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Straße 62, 50937 Köln  
jan.becker@uk-koeln.de

---

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J.U. Becker gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement this article is part of is not sponsored by the industry.

### Literatur

1. Yu CC, Fornoni A, Weins A et al (2013) Abatacept in B7-1-Positive Proteinuric Kidney Disease. *N Engl J Med* 369(25):2416–2423