

Anti-nephrin antibodies in primary podocytopathies

Seeger H, Alder H

Die Schädigung der Podozyten, welche einen zentralen Teil der Filtereinheit der Niere ausmachen, führt zu einem ausgeprägten Eiweissverlust in den Urin. Daraus können ein zunehmender Nierenfunktionsverlust bis hin zur Dialysepflichtigkeit oder auch andere lebensbedrohliche Komplikationen wie Lungenembolien folgen. Die Minimal Change Erkrankung und die primäre fokal segmentale Glomerulosklerose gehören zu den häufigsten Ursachen für einen autoimmun-vermittelten Schaden der Podozyten. Der genaue Mechanismus, über welchen diese beiden Erkrankungen die Podozyten schädigen, ist weiterhin unklar.

Kürzlich wurde ein Antikörper gegen Bestandteile der Podozyten (Anti Nephtrin-Antikörper) als mögliche Ursache für die Entwicklung einer Minimal Change Erkrankung entdeckt. Dabei wurden auch Veränderungen in der Immunfluoreszenz, einer speziellen histologischen Färbungstechnik von Nierenbiopsie-Proben, festgestellt, welche bisher in der Literatur kaum beschrieben wurden. Bei der primären fokal segmentalen Glomerulosklerose wird ebenfalls ein zirkulierender Faktor als Ursache vermutet. Diese Theorie wird durch die Tatsache gestützt, dass die therapeutische Entfernung von Blutplasma, die möglicherweise diesen pathogenen zirkulierenden Faktor beseitigt, bei einigen Patienten mit rezidivierender primärer fokal-segmentaler Glomerulosklerose nach Nierentransplantation die Erkrankung heilen kann. Darüber hinaus führte Plasma, das Patienten mit rezidivierender primärer fokal-segmentaler Glomerulosklerose nach einer Nierentransplantation entnommen wurde, zu einem Proteinverlust im Urin, wenn es Ratten injiziert wurde.

Wir planen nun diese neuentdeckten Anti-Nephtrin-Antikörper und die histologischen Veränderungen bei unseren Patienten mit Minimal Change Erkrankung zu bestätigen sowie zusätzlich bei der primären fokal segmentalen Glomerulosklerose, zu suchen. Hierfür werden wir Patienten identifizieren, bei welchen mittels Nierenbiopsie seit 2005 eine dieser beiden Krankheiten an unserer Institution diagnostiziert wurde. Die bereits vorhandenen Nierenbiopsie-Proben werden wir mittels Immunfluoreszenz im Hinblick auf diese neuentdeckten punktförmigen Veränderungen erneut mikroskopisch untersuchen. Zusätzlich werden wir in Blutbanken noch vorhandene Blutproben dieser Patienten bezüglich der Anti-Nephtrin-Antikörper untersuchen. Als Kontrollen werden wir auch in Blutproben gesunder Patienten und von Patienten mit anderen Nierenerkrankungen die Anti-Nephtrin-Antikörper suchen. Als primären Endpunkt haben wir den prozentualen Anteil der Patienten, welche den Anti-Nephtrin-Antikörper beziehungsweise die punktförmigen Veränderungen in der Immunfluoreszenz aufweisen, gewählt.

Sollten sich die Anti-Nephtrin-Antikörper bei der Minimal Change Erkrankung als auch bei der primären fokal segmentalen Glomerulosklerose bestätigen, muss davon ausgegangen werden, dass es sich nicht um zwei verschiedene Krankheiten, sondern um die gleiche Krankheit unterschiedlichen Ausmasses handelt, was einem Paradigmenwechsel entspricht. Die Anti-Nephtrin-Antikörper könnten allenfalls, ähnlich wie die anti-PLA2R-Antikörper bei der membranösen Glomerulonephritis, die Nierenbiopsie, eine invasive Untersuchung mit entsprechenden Risiken, in der Diagnosestellung ablösen. Auch die Therapie würde durch das Vorliegen von Anti-Nephtrin-Antikörper beeinflusst, indem man Therapien wählen würde, welche die Antikörper-Bildung hemmen und so eine gezieltere und vermutlich wirksamere Therapie ermöglichen würden. Ausserdem wäre ein Einsatz des Antikörpers zur Überprüfung des Therapieerfolges oder zur Prognoseeinschätzung zum Beispiel vor der Transplantation denkbar. Die Bestätigung der punktförmigen Veränderungen in der Immunfluoreszenz würde die aktuell gültige Lehrmeinung, dass die Immunfluoreszenz bei der Minimal Change Erkrankung unauffällig ist, ablösen.

Somit hat unser Projekt einen potentiell weitreichenden Nutzen bezüglich Krankheitsverständnis aber auch bezüglich Diagnosestellung und Therapie, wodurch das Leiden der Patienten verringert und deren Prognose verbessert werden könnte.