

MUSTER ABSTRACT: max. 350 Worte exkl. Titel und Autoren, Sprecher mit in fett angeben, Autoren: Vornamen ausschreiben, Aufbau: Hintergrund, Methode, Ergebnisse, Schlussfolgerung):

Präsentation (Präferenz): Poster

Deguelin reduziert Ischämie-Reperfusionsschaden und verbessert das Outcome nach orthotoper Lungentransplantation in der Ratte

Anja Urbschat¹, Johannes Holfeld², Kai Zacharowski³, Patrick Paulus³

¹Klinik für Urologie und Kinderurologie der J. W. Goethe-Universitätsklinik Frankfurt, Deutschland, ² Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

³Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der J. W. Goethe-Universitätsklinik Frankfurt, Deutschland

Hintergrund: Eines der Hauptziele in der Organtransplantation ist es den Metabolismus im Organ während der Ischämiezeit zu verhindern. Aktuell vermag jedoch keine moderne Konservierungslösung dieses Ziel zu erreichen. In Spenderorganen induzieren Hypoxie- und Ischämie Mechanismen wie beispielsweise die Ödembildung, kann zu einer primären Funktionsstörung des Transplantats (PID) nach der Transplantation führen. Wir vermuten, daß die Hemmung dieser Hypoxie-induzierte Mechanismen ein Reperfusionssödem verringern und im Folgenden zu einem verbesserten Überleben in vivo führen kann.

Methoden: Für die Untersuchung der Effekte von HIF-1 während der Ischämie haben wir das Tiermodell der orthotopen unilateralen Lungentransplantation (LTX) in der Sprague Dawley Ratte verwendet. Die HIF-1 Inhibition wurde mittels oraler Gabe des Rotenoids Deguelin sichergestellt (4mg/kg KG, 3 Tage vor und 48h nach LuTX). Bei Termination wurde Lungengewebe und Serum gewonnen und mittels RT-PCR, Western Blotting Immunhistologie sowie ELISA analysiert. Die Auswertung erfolgte mittels GraphPadPrism.

Ergebnisse: Deguelin unterdrückt dosisabhängig die Expression des vasoaktiven VEGF-A in hypoxischen humanen Endothel- und Lungenepithelzellen. Zudem unterdrückt Deguelin die mRNA Expression der HIF-1 Zielgene VEGF-A ($P=0.0042$), CXC chemokine receptor (CXCR)-4 ($P=0.0003$) und inter-cellular adhesion molecule (ICAM)-1 ($P<0.0001$) in vivo in ischämischen Lungen (Inkubation der explantierten Lunge 1h auf 37°C). Nach erfolgter LTX ist das durch VEGF-A hervorgerufene Reperfusionssödem, mittels Nass-zu-Trockenverhältnis gemessen, gegenüber den Kontrollen signifikant vermindert (Perfadex alleine) ($P<0.0001$). Zudem überleben Deguelin behandelte Tiere signifikant besser als die Kontrollen ($P=0.0101$). Auch zeigen Deguelin behandelte Tiere eine deutlich verminderte Entzündungsreaktion sowie eine deutlich erhöhte Rekrutierung von anti-inflammatorischen Monozyten (CD163+ und CD68+) ($P<0.0001$ und $P<0.0001$). Diese anti-inflammatorische Reaktion ist IL-4 getriggert, da IL-4 gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht ist ($P=0.0357$).

Schlußfolgerung: In der vorliegenden Studie zeigen wir, dass das Rotenoid Deguelin die Expression von Hypoxie-induzierte Zielgenen, im Besonderen VEGF-A, dosisabhängig reduziert. Im Weiteren führt dies zu einer verminderten Entzündungsreaktion sowie zur Rekrutierung und Differenzierung von anti-inflammatorischen Monozyten, welche das Transplantat in der Reperusions-Phase zusätzlich schützt. Wir konnten zeigen, daß durch die Ischämie (auch kalte Ischämie) deletäre Mechanismen eingeschaltet werden, welche das Organ schädigen. Die reversible Inhibition des Transkriptionsfaktors HIF-1 während der Ischämiephase scheint daher ein praktikabler organ-protektiver Ansatz in der Transplantationsmedizin zu sein.