

## Welche Glomerulopathien sind nun echte Autoimmun- und welche Immunglobulin-speicherkrankheiten?

Die Nieren besitzen die erstaunliche Eigenschaft, pro Tag über 150 Liter Blutplasma zu filtrieren, ohne die darin kumulativ enthaltenen 10 Kilogramm Protein zu verlieren. Diese ausserordentliche Sortierleistung wird zwischen dem gefensterten, glomerulären Endothel, der glomerulären Basalmembran und den Podozyten vollbracht. CD2-assoziiertes Protein (CD2-AP) scheint ein essentieller Bestandteil dieses proteinkonservierenden Filtrationsapparates zu sein. Dies hat man von den CD2-AP-Knockout-Mäusen gelernt, die an einer massiven Proteinurie leiden und kurz nach der Geburt versterben. Jene Mäuse, denen nur eines der beiden CD2-AP-Gene fehlt (sogenannt *haploinsuffiziente* CD2-AP+/- -Mäuse), hatten keine Proteinurie. Während der einjährigen Beobachtungszeit entwickelten diese Tiere jedoch unterschiedliche Arten von Glomerulopathien: mesangiale Proteindepots und Zellvermehrungen, fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Immunglobulin-Ablagerungen in der Basalmembran und im Mesangium sowie Leukozyteninfiltrate. Die Injektion von kationisiertem Ferritin zeigte deutlich auf, dass filtrierte Protein relativ rasch bis in die Podozyten gelangte; der Endozytoseweg scheint also nicht von CD2-AP abzuhängen. Hingegen stieg die Zahl der fusionierten, multivesikulären Körperchen bei den haploinsuffizienten Mäusen überhaupt nicht an, was auf einen

Defekt im intrazellulären Proteinleitsystem (*trafficking*) hinweist (Abb. 1). Die CD2-AP+/- -Mäuse reagierten zudem sehr empfindlich auf einen nephrotoxischen Antikörper: Sie entwickelten eine protrahierte Proteinurie im Rahmen einer schweren, glomerulären Schädigung, und einige Tiere verstarben an der sich entwickelnden Niereninsuffizienz. Soweit so gut – doch ist das überhaupt für die menschlichen Glomerulopathien relevant? Ja! Die Forscher postulierten folgerichtig, dass CD2-AP bei Patienten mit FSGS defekt sein könnte. Und sie fanden tatsächlich bei 10 von 45 Patienten mit FSGS, jedoch bei keinem der Kontrollpatienten, eine Mutation im CD2-AP.

Also ist die *Erkrankung* an einer immunkomplexvermittelten Glomerulopathie nicht nur direkte Folge der Immunkomplexdeposition und Komplementaktivierung, sondern auch beeinflusst von der Geschwindigkeit der Proteinendozytose und -degradation. Ein Gedanke, der vielleicht zukünftig nicht nur die Klassifikation, sondern auch die Therapie dieser Krankheitsgruppe beeinflussen wird.

Barbara Biedermann

### Literatur

1 Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003;300:1298-1300.

Korrespondenz:  
Dr. Barbara Biedermann  
Oberärztin  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz

[barbara.biedermann@ksbh.ch](mailto:barbara.biedermann@ksbh.ch)

### Abbildung 1.

Intrazelluläres Proteinleitsystem des Podozyten. CD2-AP erleichtert die Fusion von Endosomen zu multivesikulären Körperchen, in denen die aufgenommenen Proteine abgebaut werden. Bei CD2-AP-Knockout-Mäusen ist dieser Abbauschritt blockiert; es kommt zu einem Proteinrückstau mit Proteindeposition und schliesslich schwerer Proteinurie.

