

Grosser Schritt in Richtung Präzisionsmedizin für Dialysepatienten

Eine häufige Genvariante für das Protein Aquaporin-1 verringert die Anzahl Wasserkanäle in den Zellmembranen. Dies reduziert den Wassertransport und erhöht bei Patienten, die wegen Nierenversagen mit Bauchfelldialyse behandelt werden, das Sterberisiko. Darum sollten bei Betroffenen mit dieser Genvariante spezifische osmotische Lösungen eingesetzt werden, wie ein von der Universität Zürich geleitetes, internationales Forschungsteam zeigt.

Täglich reinigen die menschlichen Nieren etwa 1'500 Liter Blut, indem sie etwa ein bis zwei Liter Urin produzieren. Der Körper entledigt sich so von überschüssigem Wasser, giftigen Abfallprodukten des Stoffwechsels oder von Medikamenten und hält das Gleichgewicht von Wasser und Mineralien im Gewebe aufrecht. Weltweit sind bis zu 10 Prozent der Menschen von Nierenversagen betroffen – Tendenz steigend. Während sie auf eine Nierentransplantation warten, müssen Patientinnen und Patienten mit chronischem Nierenversagen regelmässig mit einer Dialyse behandelt werden, die den Körper von Flüssigkeit und schädlichen Substanzen reinigt. Immer beliebter wird die Bauchfelldialyse, auch Peritonealdialyse genannt, da sie zu Hause mit einem Minimum an medizinischer und technischer Unterstützung durchgeführt werden kann.

Häufige Variante des Wassertransporter-Gens erhöht das Sterberisiko

Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung der Universität Zürich (UZH) hat nun eine verbreitete Variante des AQP1-Gens identifiziert, das die Bauanleitung für den Wasserkanal Aquaporin-1 enthält. Dieses Protein beeinflusst die Wirksamkeit der Dialyse und das Überleben der Betroffenen erheblich. «Die Identifizierung dieser häufig vorkommenden Genvariante ist ein grosser Schritt in Richtung Präzisionsmedizin in der Dialysebehandlung. Sie verändert die Aquaporin-1-Produktion und ist mit einem höheren Risiko für Tod und Therapieversagen verbunden», sagt der Studienverantwortliche Olivier Devuyst vom Physiologischen Institut der UZH. «Die Genvariante beeinflusst das Behandlungsergebnis und die Wahl der Therapiemodalitäten bei Nierenversagen», fügt er hinzu.

Die Effizienz der Dialyse hängt davon ab, wie gut sie überschüssiges Wasser entfernt, den normalen Flüssigkeitsstatus des Körpers wiederherstellt und Abfallstoffe ausscheidet. Bei der Peritonealdialyse wird eine osmotische Lösung in die Bauchfellhöhle gefüllt, die das Wasser vorrangig durch die Aquaporin-1-Kanäle – gewissermassen das körpereigene Abwassersystem – abführt. In früheren Studien konnte die Gruppe von Oliver Devuyst zeigen, dass Aquaporin-1 reichlich in den Zellen vorhanden ist, die die Kapillaren des Bauchfells auskleiden. Dort sind die Proteine für den schnellen osmotischen Wassertransport durch die Zellmembranen und für knapp die Hälfte des Wasserentzugs während der Dialyse, Ultrafiltration genannt, zuständig.

Genvariante verringert osmotischen Wassertransport und Ultrafiltration

Um zu testen, welche Auswirkungen Genvarianten für Aquaporin-1 auf die Ultrafiltration und das Ergebnis der Dialyse haben, untersuchten die Forscher 1'851 Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft über mehrere Jahre. Mit Hilfe verschiedener Techniken, die von Humangenetik über

Mausmodelle und Computer-Modellierung bis hin zu zellulären Studien reichen, konnte das Team zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten mit einer häufigen Variante des Aquaporin-1-Gens geringere Mengen dieses Proteins in ihren Geweben vorhanden sind. Daher ist die Fähigkeit reduziert, Wasser durch die Zellmembranen zu transportieren. Devuyst ergänzt: «Unsere Forschung zeigt, dass relativ häufige genetische Varianten – etwa 30 Prozent der Bevölkerung besitzen die AQP1-Variante – grundlegende Prozesse beeinträchtigen können, die aber nur unter besonderen Umständen wie hier der Dialysebehandlung zutage treten.»

Gendefekt durch Anpassung des Dialysemittels überwinden

Bei Patienten, die die Peritonealdialyse daheim machen und diese Aquaporin-1-Variante tragen, wird das überschüssige Wasser durch die Behandlung nicht vollständig entfernt, da die Zellen über weniger Wasserkanäle verfügen. Dies führt zu Wasseransammlungen und einem erhöhten Sterberisiko aufgrund verschiedener Komplikationen. Das Risiko zu sterben oder auf eine Hämodialyse im Spital umgestellt werden zu müssen, ist bei Bauchfelldialyse-Patienten mit dieser Genvariante rund 70 Prozent höher als bei Patientinnen, die das defekte Gen nicht tragen.

Das aus Forscherinnen und Medizinern aus sechs verschiedenen Ländern zusammengesetzte Team hat jedoch eine Möglichkeit gefunden, das Problem zu umgehen. «Der Gendefekt kann überwunden werden, wenn anstelle von Glukose spezifische osmotische Lösungen verwendet werden, die unabhängig von Aquaporinen Wasser anziehen – sogenannte kolloidale osmotische Mittel», sagt Olivier Devuyst.

Original publication:

Johann Morelle, Céline Marechal, Zanzhe Yu et. al. AQP1 Promoter Variant, Water Transport and Outcome in Peritoneal Dialysis. New England Journal of Medicine. October 20, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034279

More information:

<https://www.media.uzh.ch/de/medienmitteilungen/2021/Dialysepatienten.html>