

Thomas Hünérbein
Dr. med. dent.

Quantitative Analyse der Nierenveränderungen bei FGF-2 Knock Out Mäusen

Geboren am 29.01.1965 in Essen
Reifeprüfung am 04.06.1984 in Essen
Studiengang der Fachrichtung Zahnheilkunde vom WS 1989/90 bis SS1995
Physikum am 30.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 09.08.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. K. Amann

FGF ist ein Familie von Wachstumsfaktoren, die in verschiedenen Geweben produziert werden und über entsprechende Rezeptoren die Differenzierung, Proliferation, Morphologie, Transformation und Migration von Zellen beeinflussen kann. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind aFGF (FGF-1) und bFGF (FGF-2). Als zentraler biologischer Effekt des FGF-2 imponiert die Induktion der Proliferation von Fibroblasten, Endothelzellen und glattmuskulären Gefäßmuskelzellen in Zellkulturen. FGF-2 ist ebenfalls an der Regulation der Morphogenese verschiedener Organsysteme einschließlich ZNS, Extremitäten, Herz-Kreislaufsystem und Nieren beteiligt und ist wahrscheinlich für die Pathogenese verschiedener Nierenerkrankungen von Bedeutung.

Das Ziel dieser Arbeit war, die genetische bzw. physiologische Rolle des FGF-2 ohne bzw. mit Angiotensin II Infusion in einem Knock Out Maus Modell zu untersuchen. Bei diesem Modell weisen die Mäuse einen Defekt im FGF-2-Gen auf, so daß bei homozygotem Phänotyp (-/-) FGF-2 nicht produziert wird, bei heterozygoten Phänotyp (+/-) die FGF-2 Synthese lediglich ca. 50% beträgt. Ansonsten sind die Organfunktionen bei diesen Mäusen initial normal.

Um den Einfluß von FGF-2 allein bzw. nach Stimulation mit Angiotensin II zu untersuchen, wurden vier Versuchsgruppen und eine Kontrollgruppe (Wildtyp) gebildet. In den Versuchsgruppen wurden dabei homozygote bzw. heterozygote FGF-2 Knock Out Mäuse ohne bzw. mit Angiotensin II Infusionen untersucht. Neben

intraarteriellen Blutdruckmessungen am wachen Versuchstier wurden nach Perfusionsfixation der Tiere die Organgewichte bestimmt und die renalen Schädigungsparameter (Glomeruloskleroseindex, tubulointerstitieller und vaskulärer Schädigungsindex) sowie die Glomerulusgeometrie ermittelt.

Bei den unbehandelten heterozygoten FGF-2 Knock Out Mäusen (+/-) zeigten sich keine vermehrten Nierenschäden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu wurden bei den unbehandelten, homozygoten FGF-2 Knock Out Mäusen (-/-) signifikant stärkere Nierenveränderungen festgestellt. Die FGF-2 defizienten Mäuse zeigten eine signifikante Zunahme der Glomerulosklerose ($0,92 \pm 0,26$) im Vergleich zu den unbehandelten, heterozygoten Knock Out Mäusen ($0,40 \pm 0,25$) und den Kontrolltieren ($0,37 \pm 0,18$). Ebenfalls wurden bei den unbehandelten homozygoten FGF-2 Knock Out Mäusen vermehrt tubulointerstitielle und vaskuläre Schäden ($0,84 \pm 0,35$ bzw. $0,76 \pm 0,35$) im Vergleich zu den unbehandelten, heterozygoten FGF-2 Knock Out Mäusen ($0,36 \pm 0,29$ bzw. $0,37 \pm 0,26$) und den Kontrolltieren ($0,31 \pm 0,18$ bzw. $0,36 \pm 0,26$) festgestellt.

Nach Infusion von Angiotensin II kam es bei den hetero- und homozygoten FGF-2 Knock Out Mäusen zu einer signifikanten Zunahme der Glomerulosklerose sowie der interstitiellen und vaskulären Schäden im Vergleich zu den unbehandelten Knock Out Mäusen und den Kontrolltieren. Die Veränderungen waren bei den heterozygoten (+/-) und homozygoten (-/-) FGF-2 Knock Out Mäusen vergleichbar.

Insgesamt deuten die Daten darauf hin, daß FGF-2 für die Nierenentwicklung eine wesentliche Rolle spielt, da bei kompletten Fehlen dieses Faktors morphologische Nierenveränderungen (Glomerulosklerose, tubulointerstitielle und vaskuläre Schäden) beobachtet werden. In Kombination mit anderen Noxen wie z.B. im Angiotensin II Schädigungsmodell scheint FGF-2 hingegen nicht wesentlich zur Entwicklung der Nierenschäden beizutragen