

Antje Pradel
Dr. med.

Nephroprotektion durch das Calcimimetikum R-568 und Calcitriol im nierengeschädigten Apolipoprotein-E-defizienten Mausmodell

Promotionsfach: Pathologie
Doktormutter: Prof. Dr. med. Marie-Luise Groß-Weißmann

Im Rahmen der chronischen Nierenkrankheit bestimmen systemische Folgeerkrankungen – wie kardiovaskuläre und endokrinologische Veränderungen – und die progrediente Nierenschädigung die Morbidität und Mortalität der Patienten. Zur Behandlung der renal bedingten Störungen der Calcium-Phosphat-Homöostase (sekundärer Hyperparathyreoidismus) stehen verschiedene Medikamente, unter anderem Vitamin D₃-Derivate und Calcimimetika, zur Verfügung. Aus pathophysiologischer Sicht ist die Vitamin D₃-Substitution bei nachgewiesener Hypovitaminose im Rahmen der chronischen Nierenkrankheit ein rationales und nachweislich wirksames Mittel, dem Circulus vitiosus von progredientem Calcitriolmangel und progressivem Nierenschaden zu entgehen. Allerdings fördern Vitamin D₃-Derivate, vermittelt über ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt im Serum sowie über direkte proatherogene Effekte an den Gefäßwänden, auch die Gefäß- und Weichgewebemineralisation. Mit den Calcimimetika stehen Substanzen zur Verfügung, die klinisch und tierexperimentell bestätigt zu einer Reduktion der Vitamin D₃-induzierten Hypercalcämie- und Hyperphosphatämie führen. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, ob Therapeutika des sekundären Hyperparathyreoidismus auch Nierenparenchymveränderungen, welche sich im Zuge der chronischen Niereninsuffizienz einstellen, beeinflussen können und somit einen direkten Einfluss auf den Erkrankungsverlauf nehmen. Unsere Arbeit untersucht, ob das Calcimimetikum R-568 oder Calcitriol einen protektiven Einfluss auf die verbleibende Niere bei einseitig nephrektomierten Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen ausüben. Dabei wurde mit der Wahl eines Modells der frühen Phase der Nierenschädigung der Fokus auf mögliche intrinsische Effekte von R-568 und Calcitriol am Nierengewebe gelegt. Es wurden etablierte Methoden der Laboranalytik, Nieren- und Glomerulusgeometrie, Elektronenmikroskopie, renale Schädigungsindizes, Immunhistochemie und Western Blot-Verfahren angewendet.

Wir konnten zeigen, dass die einseitige Nephrektomie (Uninephrektomie) im ApoE-defizienten Mausmodell eine morphologisch nachvollziehbare Nierenläsion setzt, welche sich in der vermehrten Expression von Markern für oxidativen Stress, renalem Remodelling und podozytärer Schädigung niederschlägt. Neben einer kompensatorischen renalen und glomerulären Hypertrophie sei hier insbesondere auf glomerulosklerotische Läsionen, Zeichen mesangialer Expansion, verminderter Podozytenzahl sowie Rarefizierung und Verplumpung der Podozytenfortsätze hingewiesen. Eine gleichzeitige Einschränkung der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit anderen tierexperimentellen Studien und stützen die Hypothese, dass auch ein mäßiger Nephronverlust bei Hinzukommen weiterer Risikofaktoren zu einer progressiven Schädigung am verbleibenden Nierenparenchym führt.

Sowohl für das Calcimimetikum R-568 als auch für Calcitriol konnten wir nephroprotektive Effekte in verschiedenen morphometrischen Untersuchungen des Nierengewebes feststellen. Dabei scheint, bei vergleichbaren PTH-Konzentrationen für alle Gruppen, ein Einfluss des Parathormons in unserem Modell nicht vorzuliegen. Markerproteine podozytärer Schädigung wurden in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu den unbehandelten nephrektomierten Tieren vermindert exprimiert, eine reduzierte oxidative Stress-Belastung zeigte die Immunhistochemie der SOD-Cu/Zn an. Wie wir zeigen konnten, führte eine Behandlung mit R-568 – im Gegensatz zu Calcitriol – zur Prävention der durch Uninephrektomie induzierten glomerulären Hypertrophie, sowie insbesondere zu einer Hemmung der podozytären Rarefizierung und ultrastrukturellen Veränderungen der Podozytenfortsätze. Auch immunhistochemische Marker einer podozytären Läsion fanden sich in der calcimimetikumbehandelten Uninephrektomie -Gruppe vermindert exprimiert. Dem entsprechend gehen wir von einer protektiven Wirkung des Calcimimetikums auf die Integrität und Stabilität der Podozyten aus. Fibrotische Veränderungen wurden durch Medikation zwar nicht normalisiert, eine Behandlung mit R-568 bzw. Calcitriol hatte allerdings eine deutliche Verbesserung der tubulointerstitiellen Fibrose, ebenso wie antiproliferative Effekte auf die Mesangialzellen und eine Reduktion des extrazellulären glomerulären Matrixanteils zur Folge. In den nephrektomierten Gruppen wurde der CaSR tendenziell durch das Calcimimetikum, der Vitamin D₃-Rezeptor (VDR) durch Behandlung mit Calcitriol signifikant vermehrt exprimiert. Andere Autoren haben protektive Effekte einer CaSR-Aktivierung an Podozyten und Mesangialzellen, sowie eine antifibrotische und antiinflammatorische Wirkung der renalen VDR-Aktivierung beschrieben, weshalb die veränderte Rezeptorexpression am Nierengewebe auf intrinsische Wirkmechanismen der Nephroprotektion hindeutet. Die Ambivalenz des Vitamin D₃-Wirkspektrums – einerseits antiinflammatorisch und antiproliferativ, andererseits profibrotisch-kalzifizierend – bedarf weiterer Evaluation bezüglich der zellulären Mechanismen aber auch pharmakologischer Einflussmöglichkeiten, um die Vitamin D₃-Therapie sicherer und effektiver zu gestalten. Insgesamt scheint eine Kombinationsbehandlung von Vitamin D₃-Derivat und Calcimimetikum aufgrund der wirksamen und sicheren Behandlung des sHPT, aber auch der möglicherweise additiven nephroprotektiven Wirkung beider Medikamentenklassen sinnvoll.